Elementi di

Neuroscienze e Dipendenze

Manuale per operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze

2° edizione

A cura di
Giovanni Serpelloni
Francesco Bricolo
Maurizio Gomma

Elementi di

NEUROSCIENZE E DIPENDENZE

Manuale per operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze

2ª edizione

A cura di:

Giovanni Serpelloni

Francesco Bricolo

Maurizio Gomma

In collaborazione con

Elementi di

NEUROSCIENZE E DIPENDENZE

Manuale per operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze
2ª edizione - Giugno 2010

Pubblicazione "non profit" e non sponsorizzata

Per informazioni o richieste del volume:
Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 - SerD 1
Via Germania, 20
37136 Verona
Fax 045 8622239
E-mail: pubblicazioni@dronet.org

Coordinamento editoriale a cura di:
Annalisa Rossi
Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

Progetto grafico copertina a cura di:
Alessandra Gaioni

Foto di copertina:
Harald Kerres

Stampa:
Tipolitografia La Grafica - Vago di Lavagno (Verona)

Indice

NEUROBIOLOGIA

NEUROIMAGING

NEUROPSICOLOGIA

NEUROETICA

GENETICA E DIPENDENZA

NEUROSCIENZE E FUTURE IMPLICAZIONI

NEUROSCIENZE PER EDUCATORI

2° CONGRESSO NAZIONALE "NEUROSCIENCE OF ADDICTION" (7-9 Giugno, 2010, Verona)

Autori

Alessandrini Franco	*Servizio di Neuroradiologia, Ospedale Civile Maggiore di Verona*
Addolorato Giovanni	*Istituto di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*
Amore Mario	*Unità Operativa di Psichiatria, Università di Parma*
Ashcroft Richard	*School of Law, Queen Mary, University of London, UK*
Bellamoli Elisa	*Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona*
Beltramello Alberto	*Servizio di Neuroradiologia, Ospedale Civile Maggiore di Verona*
Blair James	*Mood and Anxiety Disorders Program, National Institute of mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, USA*
Bonci Antonello	*Ernest Gallo Clinic and Research Centre, Department of neurology, University of California, San Francisco, USA*
Bricolo Francesco	*Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona*
Brunetto Gian Paolo	*Unità Medicina delle Dipendenze e Servizio di Alcologia, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona*
Carter Adrian	*Queensland Brain Institute, University of Queensland, Australia*
Carter Lucy	*Office of Public Policy and Ethics, Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, Australia*
Casey B.J	*Sacker Institute, Weill Medical College of Cornell University, New York, USA*
Capps Benjamin	*Centre for Biomedical Ethics, National University of Singapore, Singapore*
Ciccocioppo Roberto	*Dipartimento Scienze Farmacologiche e Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Camerino, Macerata*
Diana Marco	*Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Sassari*
Donnini Claudia	*Dipartimento di Genetica, Biologia dei Microrganismi, Antropologia, Evoluzione, Università di Parma*
Douglas Gentile	*Department of Psychology, Iowa State University, USA*
Ernst Monique	*Mood and Anxiety Disorders Program, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health; Bethesda, USA*
Eshel Neir	*Mood and Anxiety Disorders Program, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, USA*
Ferrulli Anna	*Istituto di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Galvan Adriana — *Department of Psychology, UCLA, Los Angeles, CA, USA*

Gerra Gilberto — *Health and Human Development Branch, United Nation Office on Drugs and Crime, Wien, Austria*

Gerra Maria Lidia — *Università di Parma*

Getz Sarah — *Sacker Institute, Weill Medical College of Cornell University, New York, USA*

Goldstein Rita Z. — *Brookhaven National Laboratory, Upton, NY*

Gomma Maurizio — *Dipartimento delle dipendenze, ULSS 20 Verona*

Hall Wayne — *School of Population Health, University of Queensland, Australia*

Leggio Lorenzo — *Center for Alcohol and Addiction Studies, Brown University, Providence, RI, USA*

Manfredini Matteo — *Dipartimento di Genetica, Biologia dei Microrganismi, Antropologia, Evoluzione, Università di Parma*

Manganotti Paolo — *Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Università di Verona*

Meulen Ruud ter — *Centre for Ethics in Medicine, University of Bristol, Bristol, UK*

Morley Katherine — *Office of Public Policy and Ethics, Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, Australia*

Mozzoni Marco — *Consulente Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona (2008)*

Nelson E. Eric — *Mood and Anxiety Disorders Program, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health; Bethesda, USA*

Nutt David — *Henry Wellcome L.I.N.E., Bristol, UK*

Paus Tomàs — *Brain and Body Centre, University of Nottingham, UK. Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Canada*

Pine S. Daniel — *Mood and Anxiety Disorders Program, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health; Bethesda, USA*

Racine Eric — *Stanford University*

Rimondo Claudia — *Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza Consiglio dei Ministri*

Raggi Maria Augusta — *Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Bologna*

Saracino Maria Addolorata — *Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Bologna*

Schifano Fabrizio — *Department of Pharmacy, University of Heartfordshire, UK*

Sciortino Nathan — *Department of Psychiatry, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA*

Seri Catia — *Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza Consiglio dei Ministri*

Serpelloni Giovanni	*Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza Consiglio dei Ministri*
Somaini Lorenzo	*Servizio Tossicodipendenze e Alcologia, ASL Biella*
Valentini Aldo	*Div. Ginecologia e Ostetricia, Ospedale San Bonifacio, ULSS 20 Verona*
Volkow Nora D.	*National Institute on Drug Abuse (NIDA), Bethesda, Maryland USA*
White Raymond L.	*Ernest Gallo Clinic and Research Centre, University of California, San Francisco, USA*
Zoccatelli Giada	*Servizio di Neuroradiologia, Ospedale Civile Maggiore di Verona*

La pubblicazione contiene anche gli atti del 2° congresso nazionale
"Neuroscience of Addiction. Neurobiologia, Neuroimaging e aspetti educativi nelle dipendenze"
Verona, 7-9 Giugno 2010

Congresso con il patrocinio di:

- UNITED NATIONS Office on Drugs and Crime
- SINS Società Italiana di neuroscienze
- FNOMCeO Fesderazione Nazionale Ordine Medici Chirurghi e Odontoiatri
- Ordine regionale Psicologi - Regione Veneto
- Associazione Nazionale Educatori Professionali
- Federazione Nazionale Collegi Infermieri
- Comune di Verona

Pubblicazione realizzata con il contributo di Autori appartenenti alle seguenti Organizzazioni:

- National Institute on Drug Abuse (NIDA), Bethesda, Maryland, USA
- Ernest Gallo Clinic and Research Centre, University of California, San Francisco, USA
- National Institute of Mental Health, Mood and Anxiety Disorders Program, Bethesda, USA
- University of Queensland , Queensland Brain Institute, Australia
- University of Queensland, Institute for Molecular Bioscience, Office of Public Policy and Ethics, Australia
- University of Queensland, School of Population Health, Australia
- University of Nottingham, Brain and Body Centre, UK.
- United Nation Office on Drugs and Crime, Health and Human Development Branch, Wien, Austria
- University of Heartfordshire, Department of Pharmacy, UK
- Brown University, Center for Alcohol and Addiction Studies, , Providence, RI, USA
- Sacker Institute, Weill Medical College of Cornell University, New York, USA
- National University of Singapore Centre for Biomedical Ethics, Singapore
- University of Bristol, Centre for Ethics in Medicine, Bristol, UK
- University of Pennsylvania, School of Medicine, Department of Psychiatry, Philadelphia, USA
- UCLA, Department of Psychology, Los Angeles, CA, USA
- Iowa State University, Department of Psychology, USA
- Stanford University
- Brookhaven National Laboratory, Upton, NY
- University of London, School of Law, Queen Mary, UK
- Henry Wellcome L.I.N.E., Bristol, UK
- Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza Consiglio dei Ministri
- Università degli Studi di Sassari, Dipartimento di Scienze del Farmaco
- Università di Parma, Dipartimento di Genetica, Biologia dei Microrganismi, Antropologia, Evoluzione
- Università degli Studi di Camerino, Dipartimento Scienze Farmacologiche e Medicina Sperimentale, Macerata
- Università Cattolica del Sacro Cuore, Istituto di Medicina Interna, Roma
- Università di Bologna, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
- Università di Verona, Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione
- Ospedale Civile Maggiore di Verona, Servizio di Neuroradiologia
- Ospedale San Bonifacio, Div. Ginecologia e Ostetricia, ULSS 20 Verona
- ASL Biella, Servizio Tossicodipendenze e Alcologia
- Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

Presentazione

La cura e la tutela della popolazione giovanile sono una delle priorità di questo governo.

E oggi abbiamo nuove ragioni per muovere l'operato degli amministratori in questa direzione.

Le neuroscienze, infatti, forniscono evidenze tali sulla crescita, la maturazione e sul funzionamento del cervello, in particolare quello dei giovani, che non è possibile rimanere impassibili di fronte a drammi come il consumo di sostanze stupefacenti in grado di modificare così fortemente il loro regolare e armonico sviluppo e, quindi, il loro futuro e quello dell'intera società.

Il Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri ha già attivato una serie di collaborazioni internazionali con importanti istituti di ricerca per affrontare il problema del consumo di sostanze con nuove idee e nuove spinte al rinnovamento, alla luce delle evidenze provenienti dalle neuroscienze.

L'approccio educativo si inserisce a pieno anche in questo quadro e intende mettere la conoscenza scientifica al servizio di genitori, insegnanti ed educatori fornendo loro innovativi strumenti per la gestione di un fenomeno che purtroppo frequentemente interessa i nostri figli o i nostri studenti.

Supportare gli adulti ed aiutarli a svolgere al meglio il proprio ruolo neri confronti delle generazioni future, attraverso strategie concrete, adeguate e scientificamente basate, deve essere un interesse prioritario, anche rilanciando politiche e programmi che portino all'individuazione precoce dei comportamenti a rischio di assunzione di sostanze negli adolescenti.

Sen. Carlo Giovanardi
Sottosegretario alla Presidenza del Consiglio
Con delega alle politiche per la famiglia,
al contrasto delle tossicodipendenze e al servizio civile

Prefazione

La comprensione dei meccanismi cerebrali alla base delle dipendenze da droghe e la creazione di terapie efficaci contro queste malattie rappresentano una delle più grandi e difficili sfide della ricerca moderna.

Parte del problema è dovuto al fatto che la dipendenza da sostanze sembra formata e sostenuta da diverse entità, che dipendono da vari fattori, tra i quali la genetica, i tipi di droga assunta e la risposta individuale del paziente alla droga nonché i condizionamenti ambientali.

A mio parere, stiamo attraversando un momento estremamente entusiasmante della storia delle Neuroscience.

Infatti, nonostante la complessità del problema delle dipendenze, negli ultimi 10 anni la ricerca ha fatto passi da gigante grazie ad un accresciuto dialogo tra gli esperti di varie discipline.

È iniziata e continua ad aumentare la collaborazione multidisciplinare tra gruppi di scienziati che si sono focalizzati a studiare la biologia cellulare, la genetica e la fisiologia dei circuiti nervosi che controllano le dipendenze, portando ad un aumento significativo della conoscenza dei meccanismi di base e del numero di scoperte che portano a capire la dipendenza da droghe.

Inoltre, è accresciuta in maniera importante la collaborazione tra scienziati impegnati nella ricerca di base e di ricercatori impegnati nella clinica.

Non è un caso, quindi, che si sia attivata una collaborazione proficua tra il centro di ricerca in cui lavoro, il Dipartimento delle Dipendenze di Verona della Regione Veneto e il Dipartimento Politiche Antidroga.

Con i progressi scientifici fatti di recente (come ad esempio la scoperta delle tecniche di optogenetica) ed il drastico cambio di mentalità del settore, siamo diventati sempre più consci della necessità di fare ricerca e di curare il paziente dipendente in maniera multidisciplinare.

Per questo la nascita di nuovi tipi di collaborazione interdisciplinare che coinvolgono i clinici, gli operatori sociali, gli psicologi e gli scienziati in uno sforzo comune, mi rendono molto ottimista ed occasioni come questa pubblicazione contribuiscono a sottolineare l'importanza delle nuove evidenze scientifiche e della loro applicazione.

Sono fiducioso sul fatto che sia stata imboccata la strada giusta per tentare di risolvere il problema delle dipendenze da droghe ricercando nuove forme di intervento e sono certo che in un futuro non lontano assisteremo alla creazione di cure oggi impensabili ed efficaci che sconfiggeranno la dipendenza da droghe in tutte le sue forme cliniche.

Prof. Antonello Bonci
Professor of Neurology
Howard J. Wenberg Chair in Addiction Research
Ernest Gallo Clinic and Research Center and Department of Neurology,
University of California
San Francisco, USA

Introduzione

Nell'ambito delle attività del Dipartimento Politiche Antidroga si è definito un obiettivo che riguarda la promozione e la realizzazione di studi e ricerche applicate in ambito specialistico che hanno come area di intervento e base di riferimento la disciplina delle neuroscienze ed in particolare del neuroimaging.

I correlati neurali, funzionali e strutturali sono infatti oggi rilevabili attraverso nuove tecnologie come la PET, la fMRI la VBM-MRI, che riportano evidenze in grado di condurre a nuovi modelli interpretativi e, sulla base di questi, quindi, a nuovi modelli di diagnosi, cura e riabilitazione nell'ambito delle dipendenze.

Pertanto, si è dato il via ad un percorso che porti i dipartimenti delle dipendenze, i genitori, gli insegnanti, gli educatori, a poter disporre e ad acquisire nuove informazioni , ricerche e visioni in questo ambito, anche al fine di introdurre elementi di innovazione in un sistema sociale e sanitario che molto spesso si è trovato in condizioni di ritardo rispetto alla rapida evoluzione del fenomeno droghe tossicodipendenza.

Con i progressi scientifici fatti di recente ed il significativo cambio di mentalità del settore, siamo diventati sempre più consci della necessità di affrontare il consumatore di sostanze in maniera multidisciplinare.

Ecco quindi che lo sviluppo di un approccio educativo, che prenda spunto dalle evidenze scientifiche, potrà essere di ausilio alle famiglie e alle figure educative in generale che hanno un ruolo cruciale nella crescita professionale dei nostri operatori per il bene dei giovani e che possono contribuire, con le loro azioni e il loro lavoro quotidiano, a prevenire quanto più possibile che questi giovani si avvicinino al mondo delle droghe e che le persone con dipendenza possano essere meglio curate e comprese nella loro malattia.

Dr. Giovanni Serpelloni
Capo Dipartimento Politiche Antidroga
Presidenza del Consiglio dei Ministri

Network nazionale di ricerca sulla dipendenze (NNRD)

Il Dipartimento per le Politiche Antidroga, sin dalla sua istituzione, si è impegnato nella promozione di strategie e nell'attivazione di misure per contrastare il diffondersi delle tossicodipendenze, in collaborazione con le Pubbliche Amministrazioni competenti nello specifico settore, Università e Centri di Ricerca, le associazioni del privato sociale, le Comunità Terapeutiche e i Centri di Accoglienza. In particolare per l'anno 2010 sono stati attivati, per un totale di spesa di € 26.392.474,17, 49 progetti, tutti affidati a realtà istituzionalmente riconosciute e di comprovata esperienza, sia di carattere nazionale che locale, capaci di fornire ampie garanzie in fatto di affidabilità e certezza di risultato.

Si sono privilegiati e promossi i progetti in grado di creare Network Nazionali di varie Unità Operative interessate a collaborare tra loro, proprio nell'intenzione di uscire da logiche troppo spesso locali o strettamente territoriali che alla lunga rischiano di frammentare gli interventi e di creare forti disomogeneità di azione nel Paese.

In questo contesto si inserisce il **Network Nazionale di Ricerca sulle Dipendenze (NNRD)**, con l'obiettivo di promuovere e realizzare studi e ricerche applicate in ambito specialistico che hanno come area di intervento e base di riferimento la disciplina delle neuroscienze.

Sono stati così individuati 15 Centri Collaborativi, numero destinato ad essere implementato, al fine di iniziare un percorso che porti tutti gli operatori del settore a poter disporre di nuove informazioni e visioni in questo ambito e più in generale per introdurre elementi di innovazione in un sistema che molto spesso si è trovato in condizioni di ritardo rispetto alla rapida evoluzione del fenomeno droghe e tossicodipendenze.

I progetti attivati spaziano dalla mappatura cerebrale delle aree del Craving e del Resisting tramite Stimolazione Magnetica Transcranica e Neurotraining, allo studio delle alterazioni cerebrali, delle alterazioni del sistema immunitario e del sistema emozionale e dei danni genetici indotti dall'uso in particolare di cannabis e cocaina fino ad arrivare a studi sulla progressione della dipendenza, sulle condizioni di vulnerabilità e sull'insorgere di disturbi psichiatrici indotti dalle sostanze.

Introdurre una nuova modalità di lettura del fenomeno attraverso una chiave più scientifica e che parte per l'interpretazione degli eventi dalla comprensione delle funzionalità e delle attività cerebrali e di come le sostanze stupefacenti alterino queste funzionalità, potrà solo arricchire il bagaglio culturale degli operatori e migliorare la specificità dei loro processi di decision-making terapeutico non solo in ambito medico ma anche in ambito psicologico, sociale ed educativo.

Neuroscienze e dipendenze

Neuroscienze e dipendenze: una nuova opportunità di innovazione per i Dipartimenti delle Dipendenze

Giovanni Serpelloni [1]

[1] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

PREMESSE

Le neuroscienze oggi rappresentano il punto centrale per la comprensione futura di come realmente le sostanze stupefacenti influenzano i comportamenti ma anche le loro conseguenze e l'impatto che possono avere sulla società nel suo complesso. Conoscere le diverse aree e le strutture cerebrali, ma soprattutto il loro normale funzionamento e come esso varia sotto l'influsso delle droghe, sarà la base su cui appoggiare la corretta comprensione del fenomeno e definire le future modalità di intervento. Ancora più importante sarà comprendere l'influenza di tali sostanze nel deviare il fisiologico sviluppo e la maturazione cerebrale degli adolescenti che consumano droghe in un'età in cui il loro Sistema Nervoso Centrale sta strutturando complesse connessioni e specializzando importanti funzioni cognitive.

Lo studio di questi aspetti ci ha permesso di comprendere come le sostanze stupefacenti siano in grado di alterare le strutture cerebrali con compromissione della motivazione, dell'apprendimento e della gratificazione (Bechara, A., Nader, K. And Vander Kooy, D., 1998; Phillips, A. G., Ahn, S. and Howland, J.G., 2003; White, N.M., 1996; Tiffany, S.T., 1990; Grace, A.A.,1995) inquadrando molti disturbi e comportamenti che prima di queste ricerche venivano ascritti all'area della "forza di volontà personale e dell'impegno individuale della morale" al cambiamento senza comprendere le basi neurobiologiche di questi aspetti.

Allo stesso modo si è potuto ben definire il danneggiamento del ragionamento sociale e dei processi di decision making in seguito all'uso di droghe (Adolphs,R., 2003; Stone, V.E., Cosmides, L., Tooby, J., Kroll, N. and Knight, R.T., 2002). Vari studi di Imaging hanno mostrato che queste disfunzioni del controllo volontario erano in relazione con alterazioni dell'area prefrontale (Frith, C.D., Friston, K., Liddle, P.F. and Frackowiak, R.S., 1991; Zhu, J., 2004; Spence, S.A., Hirsch, S. R., Brooks, D.J. and Grasby, P.M., 1998) dimostrando implicazioni anche con importanti patologie come la schizofrenia (Spence, S.A., Hirsch, S. R., Brooks, D.J. and Grasby, P.M., 1998; Marshall, J.C., Halligan, P.W., Fink, G.R., Wade, D.T. and Frackowiak, R.S., 1997) e aprendo cosi un nuovo modo di interpretare e leggere clinicamente ed operativamente queste patologie, di diagnosticarle e probabilmente di curarle.

Sulla base delle nuove conoscenze, soprattutto relative alla maturazione cerebrale (vedi avanti), che si completa dopo i 20 anni, dovremo anche riconsiderare tutte le politiche di prevenzione e soprattutto la necessità di attivare specifici programmi di diagnosi precoce per identificare quanto prima possibile l'uso di sostanze soprattutto nelle persone minori (12-20 anni). Ad oggi, tale aspetto viene quasi totalmente trascurato procurando gravi ritardi negli

interventi e permettendo così che moltissimi giovani restino sotto l'influsso sicuramente neurotossico delle varie sostanze dai 5 agli 8 anni prima di arrivare all'osservazione specialistica. È chiaro che i danni ai sistemi neuropsichici di un cervello in piena evoluzione sono gravissimi e sicuramente proporzionali al tempo di esposizione e alla precocità dell'inizio d'uso.

Queste e moltissime altre evidenze stanno arricchendo le nostre conoscenze portandoci all'interno di un nuovo percorso di crescita professionale che non può più essere ignorato dai dipartimenti delle dipendenze. Una innovazione che ci è richiesta dalla stessa patologia che non può più essere affrontata attraverso i vecchi schemi e le obsolete conoscenze che, anche se con molta fatica, serietà ed impegno in questi anni, gli operatori dei sistemi regionali deputati alla cura dei tossicodipendenti hanno appreso ed approfonditi.

I sistemi regionali e i dipartimenti delle dipendenze deputati all'assistenza alle persone tossicodipendenti hanno infatti ormai da anni necessità di una profonda innovazione e di ristrutturare i loro modelli clinico-osservazionali e di intervento. La ricerca scientifica e soprattutto le neuroscienze nell'area delle dipendenze possono costituire un importante stimolo di riflessione ma anche una nuova chiave di lettura del fenomeno oltre che la base per poter rivalutare se e come reimpostare i nostri modelli interpretativi e quindi di risposta a questa complessa patologia.

Un ulteriore ed importante aspetto che si va sempre meglio delineando è quello relativo all'intreccio tra neuroscienze e scienze dell'educazione dove si è potuto constatare la grande utilità sia per la ricerca che per la pratica professionale di mettere insieme le due discipline al fine di avere modelli interpretativi ed operativi più efficaci e valutabili.

Questa seconda edizione del manuale pertanto vuole essere un ulteriore contributo per promuovere ancora di più la riflessione in questo senso soprattutto tra gli operatori delle dipendenze e tra chi si deve occupare della programmazione regionale in questo campo affinché si possano cercare nuove strade e nuove strategie di azione in un contesto di nuovo bisogno socio-sanitario che sempre più si discosta e viene sempre meno soddisfatto dall'attuale sistema di risposta.

LE ACQUISIZIONI SCIENTIFICHE

Dal mondo scientifico è ormai da tempo acquisito che l'addiction è una malattia cronica del cervello e questo emerge da oltre 25 anni di ricerche (Leshner, 1997) che, attraverso studi provenienti da diverse aree della conoscenza, hanno potuto definire molti aspetti di questa complessa patologia.

Affermare questa semplice evidenza potrebbe sembrare ovvio ma in realtà dietro all'accettazione di questa affermazione sta un nuovo modo, non sempre condiviso, di leggere ed interpretare e approcciare il fenomeno ed è la chiave di partenza per una lettura basata sulla corretta interpretazione dei meccanismi fisiopatologici correlati all'addiction.

Sicuramente, un grande contributo nel definire meglio questi meccanismi è stato dato proprio dalle neuroscienze e negli ultimi anni soprattutto dalle tecniche di neuroimmagine (FRMI, MRI, PET, SPECT, ecc.) che oggi permettono di evidenziare e rappresentare non solo le strutture ma anche il funzionamento e le attività delle aree e delle connessioni cerebrali variamente coinvolte nei processi disfunzionali che portano alla dipendenza (Fowler, 2007). In tale contesto hanno potuto trovare conferme precedenti studi sviluppati in campo neurobiologico e relativi ai recettori e ai sistemi dopanimergici fortemente coinvolti nello sviluppo e mantenimento dell'addiction.

Già da tempo, studi strutturali avevano evidenziato differenze nei lobi prefrontali dei poliassuntori (Liu X. 1998, Stapleton 1993, Volkow, 1991) rispetto ai gruppi di controllo (non assuntori) evidenziando e documentando lesioni cerebrali correlate all'uso di sostanze stupefacenti. Tali studi vennero, in seguito, riconfermati anche grazie all'impiego di tecnologie più avanzate (Schlaepfer 2006). Un grande e ulteriore apporto è giunto successivamente con l'utilizzo di tecniche in grado di cogliere non solo le caratteristiche strutturali ma anche quelle funzionali dell'attività cerebrale, quali la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la tomografia a emissione di positroni (PET), che hanno permesso di osservare differenziati aspetti collegati al funzionamento e alle attività cerebrali sotto l'azione di sostanze stupefacenti, oltre che a cambiamenti strutturali di particolari aree del cervello in seguito all'uso ripetuto di sostanze.

Importanti osservazioni al proposito sono state fatte già da alcuni anni in merito all'attività di strutture fondamentali, quali il nucleo accumbens (NAc) (Breiter 1997), e altre aree cerebrali coinvolte nei meccanismi di "craving" (Kufahl 2005, Risinger 2005), aprendo nuove prospettive di conoscenza per la comprensione del meccanismo che porta alla conservazione dello stato di addiction.

Oggi infatti, il craving ed il suo correlato comportamentale di ricerca attiva della sostanza, può essere "visualizzato" attraverso una "mappatura" delle aree cerebrali che si attivano in relazioni a stimoli trigger in grado di elicitare tale condizione. Anche se questa può sembrare una semplice osservazione strumentale di fenomeni cerebrali, essa assume una forte importanza da un punto di vista clinico nel momento in cui si riesca a differenziare, per esempio, aree e attività a più alto rischio o stimoli più o meno evocanti e attivanti attraverso lo studio di paradigmi differenziati usati per esempio nella risonanza magnetica funzionale.

Anche se questi esami ad oggi non sono alla portata comune dei dipartimenti delle dipendenze non è da

escludere che nell'arco di qualche anno tale disponibilità, con i progressi tecnologici e la maggiore diffusione di questi strumenti, possa diventare molto più alta.

Varie osservazioni (Wexler 2001, Paulus 2002, Kauman 2003) hanno in seguito permesso di comprendere sempre meglio il ruolo di potenziale "controller" di varie aree della corteccia prefrontale in seguito all'attivazione del craving o nel processo decisionale nel controllo cognitivo e comportamentale.

L'area prefrontale infatti, è la sede elettiva delle funzioni razionali e del controllo del comportamento. Queste ulteriori osservazioni e il loro successivo approfondimento ci permetteranno di comprendere ancora meglio quali siano i meccanismi efficaci e la loro "maturazione", che portano per esempio la maggior parte degli individui a sviluppare un comportamento naturale di estinzione dell'addiction con il progredire dell'età.

I dati epidemiologici generali infatti ci mostrano come la dipendenza da eroina si auto estingua naturalmente nella maggior parte dei casi nell'arco di 6-8 anni, indipendentemente dai trattamenti eseguiti. È presumibile pensare, e forse anche sperare, che tale comportamento risulti in relazione con modificazioni cerebrali che comportino un minor grado di attività e quindi di effetto delle aree del craving ed una maggior influenza di controllo delle aree prefrontali.

Contemporaneamente, altri studi hanno messo in relazione le osservazioni strutturali e funzionali con evidenze in ambito genetico (Li 2008) dimostrando la probabilità di correlare osservazioni morfofunzionali e genetiche al fine di interpretare e comprendere la maggiore vulnerabilità alle droghe di alcuni soggetti (Mattay 2003, Hariri 2002).

In particolare, la risonanza magnetica funzionale ha consentito di dimostrare la relazione esistente tra craving per la cocaina e stress (Duncan 2007) entrando quindi in argomenti e campi in cui, fino a qualche anno fa, non si sarebbe mai pensato che la neuroradiologia potesse dare contributi così importanti. La correlazione stress e vulnerabilità all'addiction è nota da tempo, come è noto da tempo che gli individui presentano risposte diversificate allo stress e che queste possono essere dei predittori interessanti proprio per la vulnerabilità all'addiction. (Piazza PV, 1996; Andrews JA et al, 1993; Leshner AI., 2000; Black DW, Gabel J, Hansen J, Schlosser S., 2000; Hall GW, Carriero NJ, Takushi RY, Montoya ID, Preston KL, Gorelick DA., 2000).

Altre tecniche basate sulla medicina nucleare (PET e SPECT) hanno permesso di acquistare ulteriori evidenze (Fowler 2003, Kung 2003) sui sistemi recettoriali cellulari e sul metabolismo dei neurotrasmettitori consegnando ai ricercatori delle precise mappature attraverso l'utilizzo di radiotracciati che permettono la misurazione del metabolismo cerebrale del glucosio.

In questo modo si è potuto anche comprendere meglio il ruolo della dopamina nell'euforia conseguente all'uso di sostanze (Volkow 2003) e, contemporaneamente, come e quanto alcuni stimolanti, per esempio le metamfetamine, riducano l'attività cellulare nelle aree del cervello deputate alla capacità di giudizio (Bolla 2003), quale la corteccia orbitofrontale, importante nei processi decisionali strategici.

"Cambia la mente e cambierai il cervello" era il titolo di un interessante articolo di Paquette V. (2003) che analizzava e dimostrava gli effetti e le modificazioni strutturali e funzionali conseguenti al trattamento della fobia specifica per i ragni basata su psicoterapia cognitivo-comportamentale (C.C.). In questo lavoro Pasquette ha dimostrato la capacità della psicoterapia cognitivo-comportamentale di creare modificazioni dell'attività e della struttura neuronale, dimostrando la capacità di indurre modificazioni fisiche del sistema nervoso con conseguenti importanti modificazioni psichiche. Questo fenomeno di rimodellamento delle strutture cerebrali viene definito neuroplasticità e potrebbe svolgere un importantissimo ruolo anche nel superamento delle dipendenze da sostanze.

Altri autori (King J.A. 2006) hanno analizzato con studi di neuroimaging le attivazioni cerebrali in caso di comportamenti violenti o compassionevoli e quali siano le aree coinvolte nei processi decisionali. Anche la conoscenza quasi "topografica" di questi aspetti e meccanismi di decisione potrebbero avere grande utilità nella prevenzione e nella clinica delle dipendenze.

UTILITÀ ED APPLICABILITÀ

Come è possibile intuire, lo studio e l'approfondimento di queste tematiche da parte degli operatori dei dipartimenti delle dipendenze consentirebbe loro di acquisire informazioni importantissime sui meccanismi fisiopatologici dell'addiction cosa che necessariamente comporterà una profonda trasformazione nell'attuale modello concettuale di riferimento alla base dei percorsi diagnostici e terapeutici. Quello che vorremmo venisse colto è proprio questo aspetto di come un approfondimento ed un orientamento verso le neuroscienze anche nel campo dell'addiction potrebbe far cambiare profondamente e sicuramente in meglio anche la nostra operatività quotidiana e il rapporto con i nostri pazienti.

Comprendere i meccanismi psico-neurobiologici che stanno alla base di determinati comportamenti di assunzione è il primo passo necessario per un loro corretto inquadramento e per il progetto di cura. La consapevolezza di che cosa succede durante la scatenamento di un craving e di come il nostro cervello reagisce e quali funzioni usa per controllarlo o assecondarlo, non può che far aumentare quel grado di autocoscienza nel paziente e nel terapeuta che serve per cominciare a risolvere il problema partendo da basi di oggettività scientifica e non di sola percezione soggettiva.

Un altro grande vantaggio di questo approccio innovativo è la possibilità di monitorare meglio anche a livello strutturale e funzionale cerebrale (e non solo comportamentale), l'evoluzione e i risultati dei trattamenti. Tutto questo potrebbe rappresentare semplicemente un sogno per alcuni ma noi preferiamo viverlo come una speranza per i nostri pazienti, una speranza sostenuta da innumerevoli contributi scientifici che sempre più ci vengono offerti dai ricercatori di tutto il mondo.

È necessario inoltre, fare riferimento anche a una nuova prospettiva di natura neuropsicologica (Yücel M. et al. 2007) per capire ed interpretare ancora meglio la tossicodipendenza e gli interventi possibili, clinici, educativi, sociali.

I disturbi psichici andrebbero allora analizzati in relazione ai correlati neurali, funzionali e strutturali rilevabili con le tecniche neuroradiologiche classiche quali la TAC, la MRI ma anche la PET, la fMRI, la VBM-MRI. Tutto questo al fine di avere una più solida base di evidenza.

Risulta interessante anche la tendenza segnalata da C. A. Boettiger (2007) a scegliere gratificazioni minori ma immediate invece di gratificazioni maggiori e posticipate nel tempo, caratteristica peculiare di alcolismo e dipendenze in generale. Fino a oggi poco si sapeva dei processi neurobiologici alla base di questo comportamento. Lo studio coordinato da Charlotte A. Boettiger, ricercatore all'Ernest Gallo Clinic & Research Center (EGCRC) - University of California San Francisco (UCSF), pubblicato recentemente sul Journal of Neuroscience, ha chiarito il funzionamento neurobiologico delle regioni cerebrali attivate dai processi di scelta fra gratificazioni immediate o posticipate. Lo studio è stato condotto su un gruppo di 9 alcolisti in trattamento (sobri) e 10 controlli senza storia di alcolismo e/o dipendenza, impegnati in un compito di decisione e sottoposti a scan di risonanza magnetica funzionale (fMRI) con tecnica BOLD (blood-oxygen-level dependent). I ricercatori hanno dimostrato che i siti di attivazione in caso di tendenza alla gratificazione immediata risultano essere la corteccia parietale posteriore (PPC), la corteccia prefrontale dorsale (dPFC) e le regioni del giro paraippocampale rostrale; mentre in caso di gratificazioni più consistenti ma fruibili dopo un'attesa la regione corticale maggiormente attivata risulta essere quella orbitofrontale. Lo studio ha anche messo in luce come il genotipo al polimorfismo Val158Met del gene della catecol-O-metiltransferasi (COMT, che regola i livelli della dopamina nel cervello), risulti predittivo sia del comportamento di scelta impulsiva sia dei livelli di attività nella dPFC e e nella PPC durante la presa di decisioni (decision making). "Le persone non sarebbero dunque tanto schiave del piacere, quanto carenti cognitivamente nella presa di decisioni" ha dichiarato la Boettiger, docente di psicologia alla University of North Carolina e ricercatore alla EGCRC.

La ricostruzione dei meccanismi eziopatogenetici di partenza e la loro rappresentazione mediante tecniche di neuroimaging diventa, quindi, non solo un ampliamento delle basi di conoscenza fine a se stessa, ma sta fortemente condizionando l'interpretazione di questi fenomeni, delle "ragioni" di tali comportamenti e, soprattutto, delle reali possibilità e delle migliori modalità di intervento, valutate anche alla luce di queste nuove modalità di osservazione e rappresentazione dell'addiction.

Tutto questo senza mai dimenticare un fattore importantissimo di interpretazione: l'individuo vive all'interno di un ambiente, di una società, con cui interagisce costantemente e da cui riceve stimoli, condizionamenti, opportunità e deterrenti che ne condizionano i comportamenti e le scelte.

UNA NUOVA MODELLISTICA

Come è comprensibile, tutte queste informazioni, se opportunamente utilizzate nella pratica clinica, possono portare a riformulare i modelli interpretativi della patologia ma, soprattutto, i modelli di diagnosi, di cura, di riabilitazione e di valutazione dell'efficacia reale delle varie terapie.

Siamo di fronte a una grande opportunità di conoscenza, fondata su aspetti sicuramente innovativi ma che, proprio per tale motivo, possono creare anche diffidenza e resistenza al cambiamento, soprattutto all'interno di un complesso sistema assistenziale come quello italiano che risente fortemente, sia in termini organizzativi sia nei sistemi in uso per l'allocazione delle risorse, di un approccio ideologico più che scientificamente orientato.

Non è un caso che, nel nostro Paese, la maggior parte del tempo e degli sforzi profusi in relazione al problema droga e addiction vengano dedicati soprattutto a perseguire forti e aspri dibattiti e confronti politico/ideologici e molto poco, invece, alla ricerca e/o allo "sfruttamento" dei risultati delle ricerche e alla trasformazione in attività cliniche e modalità organizzative coerenti, di queste evidenze oltre che di argomentazioni di cura sempre più orientate da questi "drive" scientifici.

Ciò rappresenta una nuova opportunità, quindi, per i vari sistemi sociosanitari regionali e per il nostro Paese, se si saprà cogliere il "lato giusto" della novità e trasformare la stessa in azioni concrete e in sistemi organizzati di risposta al fenomeno droga.

QUALI POSSIBILI RICADUTE

Per comprendere quanto sia necessario e utile cambiare la nostra prospettiva di intervento sulla base delle nuove innumerevoli evidenze, è sufficiente prendere in considerazione la ricaduta che queste possono avere sulle politiche di prevenzione mirate agli adolescenti (relativamente all'uso, e non solo l'abuso, di droghe o alcol) derivanti dagli studi sulla maturazione cerebrale e sullo

sviluppo così come può essere oggi visualizzato, anche dai più increduli, con tecniche di risonanza magnetiche funzionale (Lenroot 2006, Paus 2005). Basti pensare, inoltre, a come, alla luce di questi studi e di altri condotti in ambito psico-comportamentale psichiatrico (Moore 2007), non sia accettabile il rischio derivante dal solo "uso non problematico" – se mai potesse esistere un uso non problematico di sostanze stupefacenti nel cervello in sviluppo di un adolescente – di droghe quali la "semplice" cannabis e le metamfetamine.

Da questi studi, ma in particolare da Amodio D. M. e Frith C. D. 2006, si è potuto evidenziare come importantissime funzioni psichiche, esecutive e sociali, quali la "working memory"(memoria di lavoro), il controllo inibitorio dei comportamenti, la capacità di giudizio e la "social cognition", siano sicuramente relazionate alle strutture corticali e al loro grado e modo di funzionamento fisiologico, rilevando ed evidenziando diverse ed eterogenee forme di espressione ma, soprattutto, la possibilità concreta, reale e ormai ben documentabile, che queste forme di espressione psichica possano essere fortemente interferite e "deviate" anche permanentemente dal loro naturale e fisiologico percorso maturativo dall'uso di sostanze, soprattutto se in giovane età.

Per quanto riguarda gli aspetti relativi alla cura e alla terapia dell'addiction, queste nuove frontiere della conoscenza aprono prospettive ancora più interessanti. Basti guardare alla possibilità di mappare le aree del craving (evidenziandone le posizioni e l'intensità di risposta nei diversi tempi e dopo diversi stimoli) differenziando le persone con un più alto rischio di ricaduta da quelle per cui il rischio è più basso e, contemporaneamente, poter studiare l'influenza della corteccia frontale nel saper controllare tali impulsi (si veda anche Wexler 2001, Kaufman 2003, Risinger 2005).

Nulla toglie che in un prossimo futuro si possa pensare di studiare e valutare metodi ed attività in grado di ridurre le attivazioni delle aree coinvolte nel craving e/o di stimolare mediante interventi fortemente integrati (es. cognitivo comportamentali, educativi, farmacologici, di stimolazione magnetica ecc.) quelle delle aree di controllo frontale al fine di migliorare il contenimento delle ricadute.

DALLA RICERCA ALLA PRATICA CLINICA: LE COLLABORAZIONI POSSIBILI E LE STRATEGIE INNOVATIVE

La rete italiana di cura ed assistenza alle persone tossicodipendenti è fortemente articolata, presente in tutte le regioni italiane e conta oltre 500 unità operative pubbliche con circa 5000 addetti e circa 1000 unità operative private ed accreditate (cioè finanziate a retta giornaliera con soldi pubblici) spesso coordinate in dipartimenti specialistici delle dipendenze. Con questo sistema assistenziale vengono mediamente presi in carico ogni anno circa 120000 persone.

È chiaro quindi, che questo sistema rappresenta uno dei più articolati sistemi europei di offerta terapeutica prevedendo in sè sia interventi in strada, ambulatoriali, semiresidenziali e residenziali. Il potenziale quindi è enorme, sia per gli aspetti relativi alla possibilità di attuare nuove strategie e metodologie di cura, sia di ricerca, potendo contare su strutture pubbliche già minimamente organizzate anche in senso sanitario oltre che sociale.

Sicuramente esistono forti differenze tra regione e regione e difficoltà oggettive sia da un punto di vista di risorse che organizzative, tuttavia la base di partenza ci consentirebbe di sviluppare nuovi orientamenti e ricerche che in nessun altro paese potrebbero essere sviluppate.

Si sta parlando soprattutto di approfondimenti e puntualizzazioni in campo diagnostico, centrati sui meccanismi del craving, sulla possibilità di individuare e studiare le aree cerebrali coinvolte nella sua attivazione, sugli eventi trigger monitorati nella loro efficacia di attivazione attraverso tecniche di Risonanza Magnetica funzionale ecc., di valutare se e quali tipologie diversificate vi siano di risposta agli stimoli trigger ma soprattutto se sia possibile identificare diverse attività frontali che possano determinare in qualche modo diverso rischio di ricaduta e se queste strutture possano essere riattivate più precocemente con qualche nuovo metodo.

Dalle osservazioni fin qui fatte e citate precedentemente, per esempio, è stato possibile comprendere che l'azione neurobiologica della cocaina si espleta (oltre all'effetto gratificante dopamina correlato) direttamente anche con una forte inibizione delle aree prefrontali, come ben documentate da studi sia con la risonanza magnetica funzionale che con la PET, il che fa capire e giustifica perché vi sia quasi costantemente una sorta di "anosognosia" da parte dei cocainomani rispetto alla loro patologia con una estrema difficoltà al controllo cognitivo comportamentale del craving e conseguentemente allo sviluppo di consapevolezza del problema e quindi una forte refrattarietà al cambiamento.

Il rendere visibile ed osservabile (e quindi clinicamente più governabile), anche nella sua evolutività e differenti tipologie, questo malfunzionamento e riduzione di attività delle aree cerebrali deputate al controllo e allo sviluppo delle capacità di giudizio per es., rende sicuramente più comprensibile il correlato comportamentale espresso e la valenza per esempio che l'allontanamento immediato e duraturo dalla sostanza stupefacente (ma anche dalle situazioni trigger per lo scatenamento del craving che presentano una variabilità documentabile da persona a persona) riveste in termini terapeutici, dandoci inoltre notizie anche sulle durate che i vari interventi dovrebbero avere, in relazione alle trasformazioni cerebrali documentabili.

Tutte informazioni che, oltre all'innegabile interesse scientifico, hanno anche un forte riscontro nella pratica clinica e nella strutturazione di nuove forme di intervento. Basti pensare alla possibilità di poter monitorare attraverso queste indagini il reale effetto dei vari interventi terapeutici (sia di ordine farmacologico, psicologico che socio educativo) sulle strutture e sulle attività cerebrali e la possibile comprensione anticipata della trasformazione di queste strutture in modo tale da poter prevedere eventuali rischi di ricaduta in base alle diverse tipologie stereotipali riscontrabili.

Anche se i dipartimenti delle dipendenze ad oggi non sono in grado di provvedere, con le proprie risorse e il proprio attuale know-how, e di sostenere queste attività, vi sono sicuramente strutture ed organizzazioni sia sul territorio italiano ma anche internazionale, disponibili a collaborare per costruire percorsi virtuosi ed innovativi anche in questo senso.

Le Neuroradiologie, gli istituti di neuroscienze, i centri di ricerca genetica, le neurofisiologie, i centri di neuropsicologia e di social neuroscience sono molto interessati a sviluppare studi e collaborazioni in questo settore.

Ecco perché riteniamo che sia indispensabile battere nuove strade che integrino conoscenze di vario tipo nell'ambito delle neuroscienze (che non sono da intendere esclusivamente orientate ad una prospettiva strettamente biologica ma includono vari aspetti contemporanei e complementari: neurobiologici, di funzionamento psichico, aspetti più propriamente cognitivi comportamentali, ma anche di comportamenti sociali, di come i condizionamenti educativi influenzino strutturalmente e funzionalmente il cervello) per affinare le potenzialità diagnostiche in senso di meglio definire i vari tipi di meccanismi eziopatogenetici che stanno alla base della vulnerabilità, dell'addiction, del craving e della modalità di controllo di questo fenomeno che fa perpetuare questa patologia.

LE NUOVE "OFFERTE"

Altre considerazioni si possono inoltre fare se riteniamo che da questo approccio sia possibile trarre conoscenze in grado di far modificare l'attuale organizzazione dell'offerta che appare cristallizzata su vecchi modelli assistenziali e non più accettati dai "nuovi" tossicodipendenti, soprattutto quelli dipendenti da cocaina, metamfetamine e cannabis. Queste persone infatti, nella maggior parte dei casi restano lontane dai servizi per molti anni sviluppando patologie correlate all'uso di queste sostanze sempre più importanti ed invalidanti.

I dipartimenti delle dipendenze quindi devono uscire dall'isolamento culturale/professionale e tecnico-scientifico in cui molto spesso si sono trovati in questi anni. Tutto questo forse anche in relazione ai modelli di analisi e di azione professionale che risentivano di formazioni orientate più in senso umanistico che scientifico.

È necessario investire anche per migliorare le nostre capacità e potenzialità diagnostiche anche in termini strumentali, attraverso l'attivazione di precise e preziose collaborazioni con strutture dotate di tali raffinati strumenti.

Dobbiamo imparare ad osservare i nostri pazienti partendo dalle basi della neurofisiologia, della neuropsicologia e delle scienze sociali, avendo ben chiaro che dopo tutto questo potremmo avere informazioni più precise per tarare ed orientare meglio gli interventi terapeutici e riabilitativi integrati, siano essi farmacologici, educativi, psicologici e di integrazione sociale.

Risulta chiaro che l'impostazione proposta non svaluta affatto questi aspetti ma anzi li valorizza ancora di più, inserendoli in un contesto scientifico che non può far altro che rendere ragione e meglio far apprezzare questi aspetti nel momento in cui se ne accettasse la verifica dell'efficacia.

In altre parole e parlando per estremi, i Sert e le Comunità terapeutiche non possono più permettersi di essere da una parte dei veri e propri cronicari dove mantenere a volte le persone in uno stato di "quieta disperazione" e dell'altra quasi totalmente inadeguati, sia per le improprie modalità diagnostiche che per le obsolete offerte terapeutiche, alle nuove esigenze di cura e riabilitazione.

Da parte nostra pertanto la soluzione viene vista attraverso l'attivazione di un percorso innovativo che vede in quanto riportato in questo manuale la base su cui costruire le nuove strategie e i nuovi modi di essere, organizzarsi e operare.

CONCLUSIONI

V.R. Potter nel 1970 nel trattato "Bioethics. The Science of Survival" parlando della bioetica, riportava una frase che, con i dovuti adattamenti, potrebbe essere utile a comprendere anche quanto qui proposto: "l'umanità ha urgente bisogno di una nuova saggezza, che fornisca la conoscenza di come utilizzare la conoscenza per la sopravvivenza dell'uomo e per il miglioramento della qualità di vita".

Questa osservazione concettualmente si adatta bene all'attuale situazione delle varie discipline che si dedicano alle tossicodipendenze ma non con l'obiettivo di creare una ulteriore disciplina, inflazionando ulteriormente il sistema, ma creando una nuova forma di integrazione delle conoscenze, per l'appunto una nuova ed auspicata "saggezza".

Tutto questo per arrivare a una vera integrazione delle conoscenze con la finalità di arrivare a definire interventi clinici e riabilitativi partendo dall'osservazione centrata veramente sulla persona, sulla sua socialità ma anche sulle sue caratteristiche strutturali, funzionali e soprattutto sulla plasticità del suo cervello, convinti che la

"guarigione" dalla dipendenza sia sempre possibile se si attuano le giuste terapie e le scelte più opportune.

È necessario quindi scoprire e chiedersi sempre il razionale scientifico degli interventi, valutando le ipotesi in base ad una valutazione costante dei risultati clinici e comportamentali, ma anche della modificazione ormai ben documentabile delle strutture e delle funzioni cerebrali.

Chiaramente molti sono i dubbi e le aree di incertezza anche in termini di scelte strategiche, ed è necessario porsi la domanda se questo ci porterà sulla strada giusta e ci farà risparmiare tempo, in termini di cure più tempestive e meno dispendiose e ci permetterà di fare sempre meno errori.

Sicuramente un approccio di questo tipo creerà una migliore differenziazione degli interventi, perché affineremo la definizione e la differenziazione diagnostica, il che comporterà anche un migliore utilizzo delle preziose e scarse risorse di cui sempre di più è necessario migliorare la finalizzazione e il corretto utilizzo.

Non ultimo il comprendere meglio il funzionamento cerebrale in relazione all'addiction consentirà anche ai nostri pazienti di conoscere meglio la loro patologia e di costruire insieme a noi una alleanza terapeutica migliore e più coerente, in quanto basata sulle evidenze scientifiche finalmente rese più comprensibili e "visibili" anche a loro.

BIBLIOGRAFIA

1. Amodio D. M. e Frith C. D., *Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition*, Nature Reviews Neuroscience 7:268-277, aprile 2006
2. Charlotte A. Boettiger, Jennifer M. Mitchell, Venessa C. Tavares, Margaret Robertson, Geoff Joslyn, Mark D'Esposito, and Howard L. Fields *Immediate Reward Bias in Humans: Fronto-Parietal Networks and a Role for the Catechol-O-Methyltransferase* 158Val/Val Genotype, J. Neurosci., Dec 2007; 27: 14383 – 14391
3. Bolla K. I. et al., *Orbifrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision making task*, Neuroimage 19(3):1084-1094, 2003
4. Breiter H. C. et al, *Functional magnetic resonance imaging of brain reward circuitry in the humans*, Annals of the New York Academy of Sciences 877:523-547, 1997

5. Duncan E. et al, *An fMRI study of the interaction of stress and cocaine cues on cocaine craving in cocaine-dependent men*, The American Journal on Addictions 16: 174-182, 2007
6. Fowler J.S. et al, *Low monoamine oxidase B in peripheral organs in smokers*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 100(20):11600-11605
7. Fowler J.S. et al., *Imaging the addicted human brain*, Science and practice perspectives, Aprile 2007
8. Hariri A. R. et al., *Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdale*, Science 297 (5580):400-403
9. Kaufman J. N. et al, *Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging*, Journal of Neuroscience 23(21):7839-7843
10. King A.J., et all., *Doing the right thing: a common neural circuit for appropriate violent or compassionate behavior*. Neuroimage 30 (2006) 1069 – 1076
11. Kufhal P. R. et al., *Neural Responses to acute cocaine administration in the human brain detected by fMRI*, Neuroimage 28(4):904-914, 2005
12. Kung H. F., et al., *Radiopharmaceuticals for single-photon emission computed tomography brain imaging*, Seminars in Nucelar Medicine 33(1):2-13, 2003
13. Lenroot R. K., *Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging*, Neuroscience and biobehavioral Reviews 30: 718-729, 2006
14. Leshner A.I., *Addiction is a brain disease, and it matters*, Science 278 (5335):45-47, 1997
15. Li C. Y. et al., *Genes and (common) pathways underlying drug addiction*. Plos Comput Biol 4(1)e2.doi:10.1371/journal.pcbi.0040002, 2008
16. Liu X. et al, *Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study*, Neuropsychopharmacology 18(4):243-252, 1998, 1998
17. Mattay V.S: et al., *Catechol O-methyltransferase vah58-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine*. Proceedings of the National Academy of Science of the USA 100(10):6186-6191, 2003
18. Moore T. H. M. et al., *Cannabis use and risk of psychotic or effective mental health outcomes: a systematic review*, Lancet, 370: 319-328, luglio 2007
19. Paquette V., Levesque J. Menseur B. et all. *Change the mind and you change the brain : effect of cognitive –behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia*. Neuroimage, 2003 feb; 18 (2): 401-9
20. Paus Tomás, *Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence*, Trends in cognitive sciences 9(2), febbraio 2005
21. Stapleton J.M. et al., *Cerebral glucose utilization in polysubstance abuse*, Neuropsychopharmacology 13(1):719-724, 1993
22. Volkow N. et a., *Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal*, American Journal of Psychiatry 148(5):621-626, 1991
23. Volkow N. et al., *The addicted human brain: insights from imaging studies*, Journal of Clinical Investigation 111(10)1444-1451, 2003
24. Risinger R. E. et al., *Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI*, Neuroimage 26(4):1097-1108, 2005
25. Schlaepfer T.E. et al, *Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse*, International Journal of Neuropsychopharmacology 9(2):147-153, 2006
26. Yücel M. et al., *Understanding drug addiction: a neuropsychological perspective*, Australian and New Zeland Journal of Psychiatry 41:957-968, 2007
27. Wexler B.E. et al., *Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving*, American Journal of psychiatry 158(1):86-95, 2001
28. Piazza PV; Le Moal ML Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. Annu Rev Pharmacol Toxicol,36():359-78 1996
29. Andrews JA et al.: *Parental influence on early adolescent substance abuse*. Journal of early adolescence, 13:285- 310, 1993.
30. Leshner AI. *Vulnerability to addiction: new research opportunities*. Am J Med Genet 2000 Oct 9;96(5):590-1.
31. Black DW, Gabel J, Hansen J, Schlosser S. *A double-blind comparison of fluvoxamine versus placebo in the treatment of compulsive buying disorder* Ann Clin Psychiatry 2000 Dec;12(4):205-11.
31. Hall GW, Carriero NJ, Takushi RY, Montoya ID, Preston KL, Gorelick DA. *Pathological gambling among cocaine dependent outpatients* Am J Psychiatry 2000 Jul;157(7):1127-33.
32. Bechara, A., Nader, K. And Vander Kooy, D., 1998; *A two-separate-motivational systems hypothesis of opioid addiction*: Pharmacol Biochem Behav 59: 1-17
33. Phillips, A. G., Ahn, S. and Howland, J. G., 2003. *Amigdalar control of the mesocorticolimbic dopamine system: parallel pathways to motivated behaviour*. Neurosci Biobehav Rev 27: 543-554.
34. White, N.M., 1996. *Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory systems*. Addiction 91(7): 921-949.
35. Tiffany, S.T., 1990. *A cognitive model of drug urges and drug-use-behaviour. Role of automatic and nonautomatic processes*. Psychological Review 97: 147-168.
36. Grace, A.A.,1995. *The tonic/phasic model of dopamine system regulation: its relevance for understanding how stimulant abuse can alter basal ganglia function*. Drug and Alcohol Dependence 37: 111-129.
37. Adolphs,R., 2003. *Cognitive neuroscience of human social behaviour*. Nat Rev Neurosci 4: Mar 165-178.
38. Stone, V.E., Cosmides, L., Tooby, J., Kroll, N. and Knight, R.T., 2002. *Selective impairment of reasoning about social exchange in a patient with bilateral limbic system damage*. Proc Natl Acad Sci USA 99: 11531-11536.
39. Frith, C.D., Friston, K., Liddle, P.F. and Frackowiak, R.S., 1991. *Willed action and prefrontal cortex in man: a study with PET*. Proceedings of the Royal Society of London, Series B – Bioogical Sciences 244: 241-246.
40. Zhu, J., 2004. *Understanding volition*. Philosophical Psychology 17: 247-273
41. Spence, S.A., Hirsch, S. R., Brooks, D.J. and Grasby, P.M., 1998*. Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. Evidence from positron emission tomography for remission of "hypofrontality" with recovery from acute schizophrenia*. Br J Psychiatry 172: 316-323.
42. Marshall, J.C., Halligan, P.W., Fink, G.R., Wade, D.T. and Frackowiak, R.S., 1997. *The functional anatomy of a hysterical paralysis*. Cognition 64: B1-8.

Rassegna dei modelli teorici di interpretazione della dipendenza da sostanze stupefacenti

Francesco A. Bricolo [1]
Maurizio Gomma [2]
Elisa Bellamoli [1]
Giovanni Serpelloni [3]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20, Verona
[2] Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20
[3] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza Consiglio dei Ministri

INTRODUZIONE

Secondo Nora Volkow, attuale direttrice del National Institute of Drug Abuse è negli anni '30 dello scorso secolo che alcuni gruppi di ricerca hanno iniziato a studiare la tossicodipendenza dal punto di vista scientifico. Oggi la persona che soffre di un problema di abuso o dipendenza da alcol e droghe trova nelle aziende sanitarie dei servizi specializzati che sono in grado di offrire un percorso diagnostico e gli eventuali interventi terapeutici.

La dipendenza da sostanze è una patologia ad eziologia multifattoriale. A generare l'evidenza fenomenica dell'assunzione reiterata di sostanze, infatti, concorrono molteplici fattori, alcuni dei quali non ancora chiari, con forti interdipendenze e variamente rappresentati da individuo a individuo in relazione alle sue caratteristiche neurobiologiche, psichiche e socio-ambientali (Baron & Leshner 2000).

Il comportamento di assunzione di sostanze viene prodotto, dunque, dall'interconnessione di tre dimensioni, cioè quella biologica, quella ambientale e quella psicologica.

Le cause primarie dello sviluppo della tossicodipendenza sono da annoverarsi nella disponibilità di droga da una parte e nel comportamento di assunzione dall'altra. Queste due cause sono a coesistenza obbligata e se il comportamento si reitera (con sostanze in grado di legare l'individuo per le loro caratteristiche farmacologiche), nel tempo si può arrivare ad uno stato di dipendenza che è da considerarsi ormai una vera e propria patologia.

La disponibilità di droga dipende da fattori ambientali (cioè dal mercato-offerta) ma anche dalla cultura e dai rituali sociali più o meno propensi all'uso di sostanze, ed un ruolo importante nel determinare la dipendenza lo svolge anche il tipo di sostanza che viene utilizzata.

LA VULNERABILITÀ

Nell'ambito medico il termine "vulnerabilità" ha una tradizione di studi che hanno permesso di identificare dei fattori di rischio la cui presenza comporta il rischio di sviluppare una patologia. La strutturazione del disturbo è l'esito di un lungo processo nell'ambito del quale i fattori di rischio sono stati maggiori dei fattori protettivi.

Questo tipo di approccio portato nella tossicodipendenza porta all'identificazione di fattori di rischio (Vanyukov et al. 2003, Vanyukov et al. 2003, Serpelloni & Gerra 2002) la cui presenza comporta un rischio di uso di sostanze.

La possibilità di produrre comportamenti protettivi o a rischio da parte del soggetto, non è mai determinata una volta per tutte ma può oscillare tra il rischio e la protezione a seconda dell'influenza di vari fattori che possono

risentire di situazioni contingenti non prevedibili in grado di condizionare dinamicamente tutto lo scenario comportamentale (Hermann 1980). Le situazioni contingenti possono essere di vario tipo e di varia forza e possono dipendere da situazioni interne all'individuo (stati d'ansia e/o depressione, e/o aggressività, ecc.) o esterne (stimoli ambientali particolarmente sollecitanti e/o attraenti, condizioni di alta pressione sociale, ecc.) o miste, cioè la combinazione di situazioni interne all'individuo e di fattori esterni.

Il comportamento di assunzione che porta alla dipendenza è sostenuto dunque da uno stato che viene definito di vulnerabilità che a sua volta viene condizionato da vari fattori in ambito biologico, socio-ambientale e psichico (Bergeret 1984). La maggiore o minore vulnerabilità all'uso e alla dipendenza da sostanze sembra avere radici nelle differenze individuali fra le persone, che dipendono tanto da fattori genetici quanto da fattori ambientali, particolarmente importanti nel periodo della maturazione cerebrale (età evolutiva).

Gli studi condotti presso la University of California Los Angeles (UCLA), Laboratory of Neuroimaging (LONI), dal gruppo di Arthur Toga (2006) hanno mostrato per la prima volta che il cervello termina la sua maturazione dopo i 20 anni. Questo tipo di ricerca sembra destinata a rivoluzionare gli interventi preventivi in età evolutiva. Diventa infatti di importanza strategica evitare che il cervello delle persone nei primi 20 anni di vita sia esposto a sostanze d'abuso (Shaw et al. 2008).

Yucel e colleghi (2007) hanno pubblicato una rassegna sulla letteratura che si è occupata delle conseguenze neuropsicologiche dell'uso a lungo termine di alcol, cannabis, inalanti, oppiacei, psicostimolanti ed ecstasy; questi ricercatori hanno evidenziato che gli individui con storia di uso cronico di sostanze mostrano gravi deficit neuropsicologici a livello di memoria, controllo esecutivo e processi decisionali, oltre ad anomalie neurobiologiche che interessano in particolare i circuiti fronto-temporali e i gangli della base. La dipendenza è caratterizzata da una evidente perdita di autonomia e di controllo sul proprio comportamento: l'uso di sostanze da parte di soggetti dipendenti nonostante un'apparente consapevolezza delle conseguenze negative a questo associate, esprime chiaramente i deficit del controllo inibitorio, della capacità di prendere decisioni e di regolare gli affetti (funzioni principalmente attribuite alla corteccia prefrontale). Il comportamento patologico, i tratti di personalità e i disturbi mentali comuni fra chi fa uso di droghe, sono associati a deficit neuropsicologici simili.

IMPAIRED RESPONSE INHIBITION AND SALIENCE ATTRIBUTION (I-RISA)

Secondo Rita Goldstein e Nora Volkow (2002) la tossicodipendenza è un processo complesso di malattia del cervello che deriva da una intossicazione ricorrente dalla droga, ed è modulata da fattori genetici, dello sviluppo, esperienziali e ambientali. Nell'articolo pubblicato nel 2002, queste autrici hanno proposto un modello integrato della tossicodipendenza che comprende l'intossicazione, l'abuso, l'astinenza e il craving. La dipendenza, secondo le autrici, si stabilisce nel momento in cui i circuiti neuronali della gratificazione non trovano nella corteccia prefrontale una capacità di modulare lo stimolo.

Nora Volkow e Rita Goldstein concettualizzano la tossicodipendenza come sindrome della compromessa inibizione della risposta e attribuzione dell'importanza. Ci sono evidenze infatti che la dipendenza sottintenda processi cognitivi ed emotivi regolati dalla corteccia, che portano a sopravvalutare i fattori rinforzanti della droga e sottovalutare i fattori rinforzanti alternativi, e a deficit del controllo inibitorio alle risposte alla droga. Questi cambiamenti nella dipendenza, chiamati I-RISA, espandono il concetto tradizionale di dipendenza dalla droga che enfatizza le risposte al piacere e alla ricompensa mediate dal sistema limbico. Fino a poco tempo fa, infatti, si riteneva che la dipendenza coinvolgesse in maniera predominante i processi di ricompensa mediati dai circuiti limbici, mentre i risultati di recenti studi di neuroimaging hanno implicato nella tossicodipendenza altre aree cerebrali, in particolare la corteccia frontale.

Le due ricercatrici propongono che i comportamenti e gli stati motivazionali associati, che sono il centro della tossicodipendenza, siano distintamente i processi di perdita dei comportamenti auto-determinati verso le formule automatiche guidate dai sensi, e l'attribuzione di primaria importanza all'assunzione di droghe, a spesa di altri stimoli di ricompensa disponibili. Nora Volkow e Rita Goldstein ipotizzano che questi stati siano dapprima evocati alla presenza della droga d'abuso o di stimoli condizionati alla droga, ma poi diventino tendenze all'azione cronica, che contribuiscono alla ricaduta/craving (compulsione mentale, cioè ossessività) e alla ricaduta/abuso (compulsione comportamentale).

Studi di neuroimaging sui processi comportamentali, cognitivi ed emotivi che sono alla base della tossicodipendenza forniscono la prova del coinvolgimento della corteccia frontale nei vari aspetti della tossicodipendenza, comprese le risposte di rinforzo alle droghe durante l'intossicazione, l'attivazione durante il craving e la disattivazione durante l'astinenza. Il coinvolgimento della corteccia frontale durante tutte queste fasi cicliche della dipendenza è probabile che giochi un ruolo importante nei cambiamenti del comportamento cognitivo ed emotivo che perpetuano l'autosomministrazione di droghe, e che vengono evidenziati nella sindrome I-RISA della tossicodipendenza.

La corteccia orbitofrontale e il giro del cingolo anteriore, che sono regioni connesse, dal punto di vista neuroanatomico, con le strutture limbiche, sono le aree cor-

Figura 1.
Manifestazioni comportamentali della sindrome I-RISA della tossicodipendenza (Goldstein & Volkow 2002).

cerebrali limbiche, in particolare, nel nucleo accumbens (Ritz et al.1987, Hurd & Ungerstedt 1989). C'è comunque, la prova di aumentate concentrazioni di dopamina nelle regioni frontali (Goeders et al. 1986).

Il craving da droga: il craving è associato alla risposta appresa che collega la droga e il suo ambiente al piacere o ad un'esperienza intensamente dominante. I substrati neuroanatomici per il consolidamento di questa memoria è probabile che coinvolgano l'amigdala (Brown et al. 1993, Meil et al. 1997) e l'ippocampo (Franklin et al. 2000), ma l'attivazione del circuito talamo-orbitofrontale e il cingolo anteriore potrebbe essere un elemento significativo nell'attuale accezione di craving (Volkow et al. 1999).

Assunzione compulsiva di droga: l'autosomministrazione compulsiva di droga negli individui dipendenti ha luogo quando la droga non viene più percepita come piacevole, e in presenza di reazioni fisiche avverse alla droga (Fischman et al. 1985). Questo processo di perdita di controllo e di abuso della sostanza è associato ai circuiti dopaminergici, serotoninergici e glutamatergici, e probabilmente coinvolge l'attivazione del circuito talamo-orbitofrontale e il giro cingolato anteriore.

L'astinenza da droga: l'assunzione ricorrente di droga e la conseguente astinenza produce sospensione dei corticofrontali maggiormente implicate nella tossicodipendenza. Sono attivate nei soggetti affetti da dipendenza durante l'intossicazione, il craving e l'abuso. Queste regioni sono anche coinvolte nella motivazione e nelle funzioni cognitive superiori, quali la capacità di rintracciare, aggiornare e modulare la salienza di uno stimolo rinforzante come funzione del contesto e dell'aspettativa, e la capacità di controllare e inibire le risposte.

La sindrome I-RISA comprende quattro cluster di comportamenti (figura 1) che sono interconnessi in un circuito, e dipende dal funzionamento dei circuiti prefrontali insieme al sistema di ricompensa subcorticale.
La sindrome I-RISA viene proposta come un modello integrato di tossicodipendenza, che comprende l'intossicazione, l'abuso, l'astinenza e il craving.

L'intossicazione da droga: il processo di somministrazione di droga a breve termine è tradizionalmente associato alle più alte concentrazioni extracellulari di dopamina nelle regioni

Figura 2.
Modello integrativo dei comportamenti e dei meccanismi cerebrali coinvolti: la sindrome I-RISA della tossicodipendenza (Goldstein & Volkow 2002).

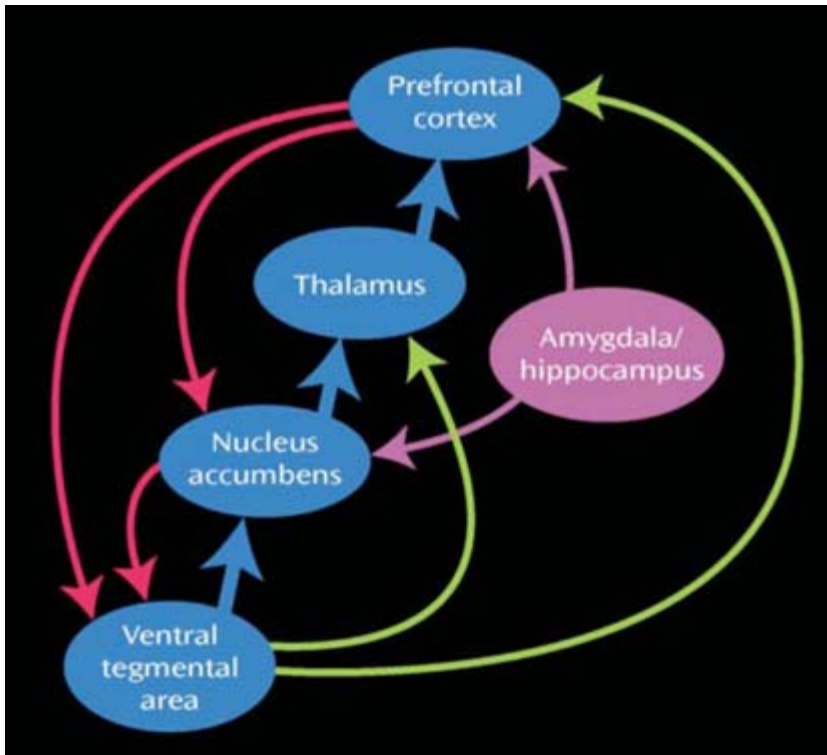



Figura 3.
Interazioni dei circuiti mesocorticali e mesolimbici con la tossicodipendenza (Goldstein & Volkow 2002).

cuiti comportamentali che culminano nella disforia, nell'anedonia e nell'irritabilità (Willner et al. 1992), contribuendo facilmente alla ricaduta (Hodgins et al. 1995, Johanson & Fishman 1989). È probabile che questi cambiamenti comportino la sospensione dei circuiti corticali frontali e dei neurotrasmettitori, quali la dopamina, la serotonina e il fattore di rilascio della corticotropina.

La sindrome I-RISA coinvolge anche i circuiti della dopamina. Qui vengono citati il sistema mesolimbico e quello mesocorticale della dopamina, che, in genere, sono associati con il rinforzo della droga e con la dipendenza.

Il circuito mesolimbico della dopamina, che include il nucleo accumbens, l'amigdala e l'ippocampo, è stato tradizionalmente associato agli effetti acuti rinforzanti di una droga, e alla memoria e le risposte condizionate associate al craving. È probabile che venga coinvolto anche nei cambiamenti emozionali e motivazionali osservati nei consumatori di sostanze durante l'astinenza.

Il circuito dopaminergico mesocorticale, che comprende la corteccia prefrontale, la corteccia orbitofrontale, e il cingolo anteriore, è probabile che venga coinvolto nell'esperienza conscia dell'intossicazione da droga, nella rilevanza del rinforzo della droga, nell'aspettativa-craving della droga e nell'assunzione compulsiva della sostanza.

La natura di queste interazioni interessa la risposta alla droga. Per esempio, l'attivazione dei circuiti della memoria (l'ippocampo e l'amigdala) in associazione con un contesto associato alla droga attiva la corteccia orbitofrontale e il cingolo anteriore nell'aspettativa del rinforzo, che, a turno, attiva le cellule della dopamina (Karreman & Moghaddam 1996), portando a ulteriore aumento nella sensazione del craving e ad una possibile riduzione del controllo inibitorio. La natura di queste interazioni è circolare: l'attribuzione della rilevanza ad un determinato stimolo, che è una funzione della corteccia orbitofrontale, dipende dal valore relativo di un rinforzo in confronto ad altri rinforzi disponibili contemporaneamente (Schultz et al. 2000), che richiede la conoscenza della forza dello stimolo come rinforzo, una funzione in cui sono coinvolti l'ippocampo e l'amigdala. Il consumo della droga, a sua volta, attiverà successivamente i circuiti corticali (la corteccia orbitofrontale e quella cingolata anteriore) in proporzione alla stimolazione della dopamina la risposta target e diminuendo l'attività non target (Kiyatkin & Rebec 1996). L'attivazione di questi circuiti interagenti potrebbe essere indispensabile per il mantenimento dell'assunzione compulsiva di droga durante l'abuso e per il circolo vizioso della tossicodipendenza.

LA TOSSICODIPENDENZA COME PATOLOGIA DELLA MOTIVAZIONE E DELLA SCELTA

Nella rassegna di studi curata da Nora Volkow e Peter Kalivas (2005) viene sottolineato che, se da una parte la dopamina è di cruciale importanza per la gratificazione acuta e l'iniziazione alla tossicodipendenza, la dipendenza in fase avanzata è principalmente mediata da adattamenti cellulari nel giro del cingolo anteriore e nelle proiezioni glutamatergiche orbitofrontali al nucleo accumbens, e può essere considerata una "patologia della motivazione e della scelta".

La caratteristica comportamentale principale della tossicodipendenza è la continua vulnerabilità alla ricaduta anche dopo anni di astinenza. La vulnerabilità deriva da un desiderio incoercibile della sostanza e dalla ridotta capacità di controllare questo desiderio. La dipendenza può, dunque, essere vista come una patologia dell'attribuzione di importanza a uno stimolo predittivo della disponibilità di sostanza e di come il cervello regola le scelte comportamentali in risposta agli stimoli. Quindi la fase finale della dipendenza è caratterizzata da una eccessiva importanza motivazionale verso la ricerca della sostanza.

La plasticità patofisiologica nella trasmissione eccitatoria riduce la capacità della corteccia prefrontale di dare il via a comportamenti in risposta a gratificazioni biologiche e a fornire controllo esecutivo sulla ricerca della sostanza. Contemporaneamente la corteccia prefrontale risulta iper-reattiva rispetto allo stimolo della sostanza, che si traduce in un impulso glutamatergico sovrafisiologico nel nucleo accumbens, in cui le sinapsi eccitatorie riducono la propria capacità di regolare la neurotrasmissione. Gli adattamenti cellulari nell'innervazione glutamatergica prefrontale del nucleo accumbens favoriscono il carattere compulsivo di ricerca della sostanza nei soggetti dipendenti, diminuendo il valore delle gratificazioni naturali e il controllo cognitivo ("la scelta"), e incrementando l'impulso glutamatergico nella risposta allo stimolo associato alla sostanza (Volkow & Kalivas 2005).

La proiezione glutamatergica dalla corteccia prefrontale all'accumbens è la via comune conclusiva per elicitare la ricerca di droga. Questo locus anatomico della patologia è coerente con la disfunzione comportamentale nella dipendenza poiché alla proiezione prefrontale-accumbens vengono attribuite le proprietà della salienza motivazionale e della direzione verso comportamenti normali diretti allo scopo.

L'associazione di evidenze funzionali e cellulari nei soggetti dipendenti rivelano una situazione attraverso la quale la regolazione prefrontale del comportamento è ridotta a condizioni basali contribuendo perciò alla ridotta salienza di stimoli motivazionali non relativi alle droghe e a una ridotta capacità decisionale. Quando tuttavia lo stimolo predittivo della disponibilità della sostanza è presente vi è una profonda attivazione della corteccia prefrontale e dell'impulso glutamatergico verso il nucleo accumbens. Associato ai neuroadattamenti cellulari dell'accumbens, che rende le sinapsi eccitatorie relativamente immuni alla regolazione, l'aumentato impulso prefrontale contribuisce ampiamente alla salienza motivazionale verso stimoli associati alla droga e di conseguenza favorisce il craving e la ricerca della sostanza.

Anche l'amigdala è coinvolta in questo processo patologico: essa infatti ha un ruolo chiave nello stabilire le associazioni apprese tra eventi rilevanti dal punto di vista motivazionale e stimoli altrimenti neutri che diventano predittivi dell'evento (Everitt et al. 2003). Le interazioni tra il nucleo dell'amigdala basolaterale e quello centrale coinvolgono le associazioni autonomiche ed endocrine attraverso vie di proiezione dai nuclei centrali al tronco dell'encefalo, l'ipotalamo e i neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale (Georges et al. 2001, McFarland et al. 2004). Al contrario le proiezioni glutamatergiche dall'amigdala basolaterale alla corteccia prefrontale e all'accumbens sono necessarie affinché le associazioni apprese influenzino risposte comportamentali più complesse (Cardinal et al. 2002, McFarland et al.

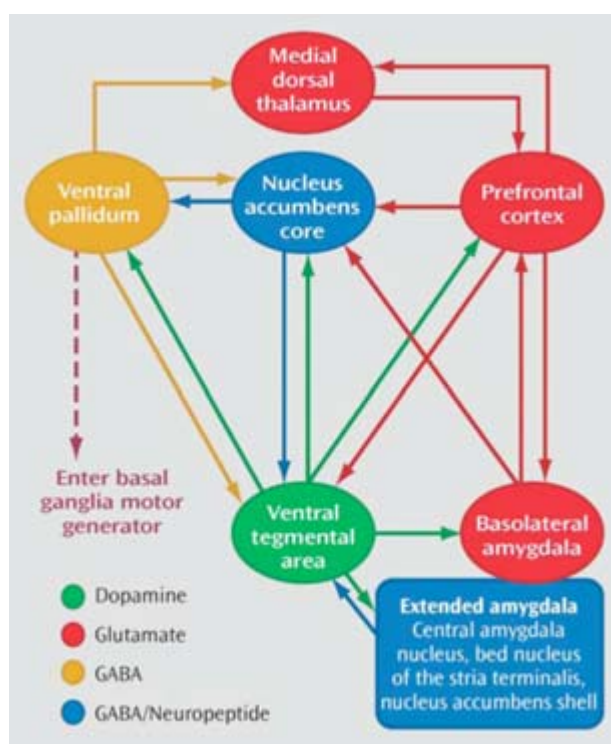



Figura 4.
Circuito neurale mediatore dell'attivazione del comportamento diretto a uno scopo (Volkow & Kalivas 2005).

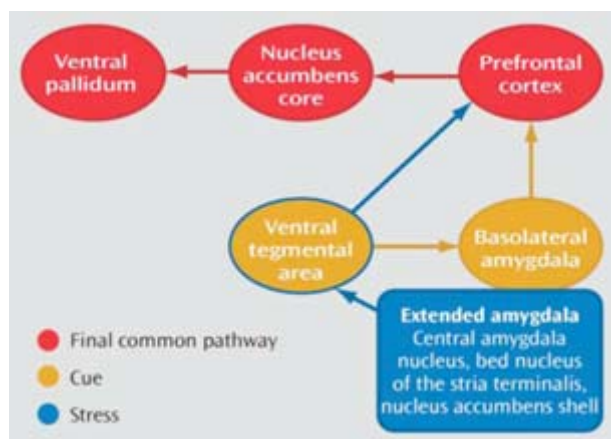



Figura 5.
Circuito neuronale responsabile della ricerca della sostanza (Volkow & Kalivas 2005).

LA MOTIVAZIONE E IL DECISION MAKING

La motivazione ed il decision making sono due temi fondamentali per la tossicodipendenza.

Possiamo imparare molto sui meccanismi cerebrali della dipendenza studiando la motivazione e, possiamo comprendere ancora meglio la motivazione studiando i meccanismi cerebrali della dipendenza da sostanze (Bear 2003).

La motivazione può essere astratta (per esempio, desiderare di essere felice), ma può anche essere molto con-

creta, come ad esempio, il bisogno di nutrirsi quando si ha lo stomaco vuoto.

Nella teoria delle basi biologiche della motivazione il "bisogno" viene considerato come la deviazione dall'equilibrio omeostatico soggettivo. La percezione di necessità di omeostasi/coerenza attiva meccanismi di riequilibrio di vario tipo. Un bisogno determina quindi una pulsione verso il riassestamento della deviazione e la pulsione è ciò che determina la forza motivazionale che può arrivare a motivare un'azione.

I motivi che sembrano essere innati e connessi direttamente ai bisogni biologici fondamentali sono detti "motivi primari", mentre i motivi che sono connessi solo indirettamente ai bisogni biologici, e che sembrano essere il prodotto di processi di condizionamento o apprendimento, vengono chiamati motivi secondari. Questa distinzione non è sempre chiara. Certe cose sono associate con un numero tanto grande di scopi differenti che il desiderio di esse diventa un motivo funzionalmente autonomo: è come se queste cose diventassero oggetto di una pulsione indipendente da qualunque altro scopo (Darley et al. 1993).

Il *decision making*, ovvero la *capacità di prendere decisioni*, è certamente uno dei temi maggiormente indagati dai ricercatori vista la sua importanza in diversi ambiti della vita quotidiana (Dunn et al. 2006).

Uno dei contributi più rilevanti sull'argomento è stato dato da Bechara e colleghi (2005) con la loro "Somatic marker hypotesis" e con il famoso "Iowa Gambling Task" un testo costruito allo scopo di valutare il decadimento delle capacità decisionali. Sono stati condotti anche studi di neuroimaging che mostrano come l'insula e i gangli della base giocano un ruolo rilevante nel guidare le decisioni a lungo termine. Il lobo parietale inferiore sembra coinvolto nella valutazione delle conseguenze delle decisioni e la corteccia frontale sembra essere implicata nella correzione degli errori (Lin et al. 2008).

IL COMPORTAMENTO ORIENTATO A UNO SCOPO: IL MODELLO DI SHALLICE E NORMAN

Le azioni delle persone non sono casuali e nemmeno dettate dagli eventi o dagli stimoli immediatamente presenti. Noi scegliamo come agire perché desideriamo raggiungere particolari obiettivi (Denes & Pizzamiglio 1996).

Si può pensare alla motivazione come ad una forza che guida il comportamento. La probabilità e la direzione di un comportamento variano con il livello della forza che spinge a mettere in atto quel comportamento. Inoltre, mentre la motivazione può essere necessaria per un certo comportamento, essa non garantisce che tale comportamento abbia luogo. Una parte fondamentale del controllo del comportamento è il controllo appropriato dell'espressione di differenti azioni motivate che hanno scopi in conflitto tra loro (ad esempio, uscire a divertirsi e stare a casa a studiare) (Bear 2003).

Tim Shallice e Donald Norman (1988), per spiegare il comportamento orientato a uno scopo, hanno sviluppato un modello neuropsicologico di selezione della risposta. Questo modello postula che la selezione dell'azione sia un processo competitivo. Il nucleo di tale modello è la nozione di unità di controllo di schemi (schema control units) o rappresentazioni di risposte (representations of responses). Questi schemi possono corrispondere a movimenti espliciti o all'attivazione di rappresentazioni di lunga durata che conducono a comportamenti finalizzati.

Esistono schemi comportamentali preprogrammati che hanno origine nell'apprendimento (ad esempio, percorrere ogni mattina la stessa strada per andare al lavoro) o sono geneticamente determinati. Sono azioni non per forza legate alla motricità. Una volta che una di queste azioni è selezionata, viene eseguita nel modo programmato, senza bisogno di ulteriore controllo, a meno che non sopraggiungano problemi. Normalmente gli schemi preprogrammati competono tra di loro attraverso il meccanismo della selezione competitiva (contention scheduling). Ogni schema tende ad inibire gli altri, in maniera tanto più forte quanto maggiore è il suo livello di attivazione. Il livello di attivazione di ogni schema dipende dalle condizioni di stimolazione ambientale (interna o esterna). Gli input ambientali sono i bisogni e le percezioni. Sulla base di tali input si raggiunge un certo livello di attivazione che è correlato alla capacità di inibizione dei competitori.

Le unità di controllo di schemi ricevono input da molte fonti. Gli input percettivi e i loro collegamenti a queste unità di controllo sono particolarmente importanti. La forza delle connessioni, tuttavia riflette gli effetti dell'apprendimento (se abbiamo già fatto esperienza di una determinata situazione, quando ci ritroviamo in un contesto simile si attiveranno i comportamenti associati alla situazione).

Gli input esterni possono essere sufficienti per innescare le unità di controllo di schemi. Per esempio, è difficile non mettersi a seguire con lo sguardo un oggetto in movimento. Ma nella maggior parte dei casi le nostre azioni non sono dettate solamente dall'input; poiché molte unità di controllo di schemi si possono attivare simultaneamente, deve intervenire un processo di controllo superiore a garantire la selezione solo delle unità appropriate. Norman e Shallice hanno proposto che esistano due tipi di selezione. Un tipo, alquanto automatico, è quello che essi chiamano contention scheduling (selezione competitiva o conflitto regolato). Gli schemi non solo sono guidati dagli input percettivi ma competono tra loro, soprattutto quando due unità di controllo sono mutuamente esclusive. Poiché fra gli schemi vi sono connessioni inibitorie, il modello spiega perché il nostro comportamento risulta coerente. Solo uno schema (o un numero limitato di schemi

compatibili tra loro) riesce a vincere la competizione.

Se la competizione non porta alla soluzione del conflitto, il risultato è l'assenza di azione: nessuno degli schemi è attivato a sufficienza per innescare una risposta.

Il secondo tipo di selezione avviene tramite il Sistema Attentivo Superiore (SAS). Esso comprende tutte le funzioni esecutive ed interviene facendo in modo che vinca uno schema che altrimenti avrebbe perso secondo la selezione competitiva. Si tratta di un meccanismo che favorisce certe unità di controllo di schemi, forse in modo tale da riflettere le specifiche esigenze della situazione o da dare rilevanza ad alcuni obiettivi più che ad altri. Il SAS è essenziale per la flessibilità del comportamento.

È stato ipotizzato che nel SAS ci sia una rappresentazione degli scopi dell'individuo ed una associata alla rappresentazione dei risultati della selezione competitiva: se vi è discrepanza tra le due rappresentazioni il SAS modifica il risultato inibendo certe risposte e aumentando l'attivazione di un determinato schema.

Se le condizioni di stimolazione non cambiano e il risultato della selezione è fisso indipendentemente dagli scopi, si presenta la perseverazione (continua a vincere lo schema che non dovrebbe). Se gli scopi permangono dovrebbe continuare a vincere lo stesso schema. Ma se al variare delle condizioni varia anche lo schema, il deficit si manifesta al livello della distraibilità. In entrambi i casi il SAS non funziona bene.

Il SAS è un modello psicologico del controllo esecutivo; esso specifica alcune delle situazioni-chiave in cui sarebbe utile l'intervento di un controllo. Si possono ipotizzare varie situazioni in cui la selezione potrebbe trarre vantaggio dall'azione di un sistema SAS:

- quando la situazione richiede un progetto o una decisione;
- quando i collegamenti tra l'input e le unità di controllo di schemi sono nuovi o non ancora consolidati dall'apprendimento;
- quando la situazione richiede una risposta che è in competizione con una forte risposta abituale;
- quando la situazione richiede la correzione di errori o l'individuazione di problemi;
- quando la situazione è difficile e pericolosa.

Anche se in questo modello il SAS è descritto come una singola entità, è improbabile che un'unica struttura neurale sia coinvolta in tutte queste operazioni. È più plausibile supporre che le funzioni incorporate nel SAS facciano parte di una rete distribuita, un insieme di regioni neurali che entrano in gioco come gruppo nelle situazioni sopra descritte.

Due sistemi funzionali di particolare rilievo per il SAS sono la corteccia prefrontale laterale e la corteccia cingolata anteriore.

La corteccia prefrontale è importante per il comportamento finalizzato: è il substrato per la rappresentazione degli obiettivi che guidano le nostre azioni e quindi per scegliere, mantenere e manipolare le informazioni essenziali al raggiungimento di tali obiettivi. I comportamenti complessi richiedono la capacità di passare da un sottobiettivo ad un altro o nelle situazioni multi-task, da un sottocompito a un altro. Le prove raccolte suggeriscono che la corteccia prefrontale abbia un ruolo chiave anche in questa funzione.

La corteccia prefrontale può essere un deposito dei contenuti correnti dell'elaborazione, in cui si associano rappresentazioni immagazzinate in regioni più posteriori della corteccia: rappresentazioni che contribuiscono alla selezione delle azioni. Ma queste rappresentazioni (il contenuto dei processi di elaborazione in atto) sono incluse in un contesto che riflette la storia passata e gli attuali obiettivi del soggetto.

La corteccia prefrontale laterale viene concettualmente rappresentata come un sistema per la memoria di lavoro (MDL), deputato a sostenere rappresentazioni di informazioni immagazzinate in regioni più posteriori della corteccia, attraverso meccanismi di selezione. Il termine memoria di lavoro non è esattamente appropriato poiché spinge a pensare che l'aspetto più importante del modello di Baddley (1992) sia la memoria, piuttosto che il sistema attenzionale, da lui denominato esecutivo centrale; quest'ultimo è quasi completamente sovrapponibile al SAS di Shallice. È stato osservato che pazienti con lesioni alla MDL hanno sintomi disesecutivi. La MDL è essenziale per rappresentare informazioni che non sono immediatamente presenti nell'ambiente; essa consente l'interazione degli scopi attuali con le informazioni percettive e le conoscenze accumulate dalle precedenti esperienze. Dobbiamo essere in grado di rappresentarci i nostri obiettivi e di mantenere queste rappresentazioni per un periodo di tempo prolungato. La MDL deve essere dinamica. Richiede la selezione e l'amplificazione delle rappresentazioni che sono utili per il compito attuale e la capacità di ignorare i potenziali fattori di distrazione. Ma è necessario anche essere flessibili. Se i nostri obiettivi cambiano, o se il contesto richiede una linea di condotta diversa, dobbiamo essere in grado di passare da un progetto a un altro. Queste operazioni richiedono un sistema capace di monitorare il comportamento in atto, segnalando gli errori o le potenziali fonti di conflitto.

La corteccia cingolata anteriore può far parte di una rete per il controllo esecutivo. Si suppone che la corteccia cingolata anteriore funzioni come sistema esecutivo dell'attenzione, svolgendo un ruolo critico nel coordinare l'attività dei diversi sistemi attentivi. Questo sistema serve a garantire che i processi di elaborazione nelle altre regioni cerebrali siano della massima efficienza, in relazione alle esigenze del compito in atto. Il giro del cingolo non opera in isolamento, si suppone che funzioni in tandem con la corteccia prefrontale, monitorando l'attività di questo sistema, in modo da permettere la generazione di un comportamento orientato allo scopo coerente e ben coordinato.

IL CRAVING E IL SUO FRONTEGGIAMENTO

Il craving è il desiderio impulsivo per una sostanza psicoattiva, per un cibo o per qualunque altro oggetto-comportamento gratificante: questo desiderio impulsivo sostiene il comportamento "additivo" e la compulsione finalizzati a fruire dell'oggetto di desiderio (Serpelloni & Gerra, 2002).

La persona in fase di craving sperimenta una tensione a consumare la sostanza, ha un pensiero ossessivo ricorrente all'assunzione della sostanza, sino alla perdita del controllo dei propri impulsi nei confronti di essa.

Il craving viene definito come l'esperienza soggettiva dello stato motivazionale direttamente responsabile del consumo di sostanze in soggetti dipendenti, una sorta di percezione interna dei livelli di compulsione nei confronti dell'alcool e delle droghe. Il craving sarebbe prontamente stimolato da fattori previamente associati con la sostanza, elementi capaci di svolgere un ruolo "trigger", cioè che innescano con un meccanismo di condizionamento, e per associazione di idee, il desiderio della gratificazione ottenuta chimicamente (Meyer 2000).

Il craving rappresenta il desiderio per gli effetti della sostanza di cui il soggetto ha già fatto esperienza e che sono risultati gratificanti. Gli elementi portanti a supporto del craving sarebbero:

– l'impiego eccessivo della sostanza, in particolare durante l'astinenza dopo un periodo di dipendenza;
– il cambiamento della soglia della gratificazione a livello del sistema nervoso centrale, con stati affettivi negativi, e i "rinforzi" indotti a partire da meccanismi condizionati.

Dal punto di vista delle aspettative del paziente vengono distinte due forme di craving:

– il "craving negativo" ovvero la preoccupazione di assumere la sostanza per evitare l'astinenza;
– il "craving positivo" prodotto dalla ricerca di un "reward", la compulsione nei confronti della sostanza sostenuta dall'aspettativa di una di una gratificazione (Petrakis 1999).

La relazione tra craving e impiego addittivo delle sostanze non è semplice da spiegare poiché la semplice assunzione delle sostanze psicoattive che segue i ritmi e le modalità del comportamento additivo è regolata da un processo automatico, mentre il craving comporta l'attivazione di un meccanismo cognitivo che non corrisponde ad un processo automatico.

L'urgenza di utilizzare la sostanza (craving) è connessa con un conflitto nell'ambito cognitivo tra la motivazione all'assunzione dell'alcool o della droga, da un lato, e la consapevolezza del rischio che ne deriva, dall'altro. In quest'ottica dunque il craving diviene funzione di diversi fattori che interagiscono in un mutevole equilibrio con il mondo intrapsichico e con le interferenze ambientali. Il livello di craving dipende dunque da vari fattori, primo tra tutti il desiderio della sostanza, sostenuto dall'esposizione a stimoli condizionanti (cue), dallo stress e da condizioni a rischio del tono dell'umore (trigger mood) (Szegedi 2000). Con questo fattore di base interferisce la capacità di adattamento legata ai tratti temperamentali, alle caratteristiche psicologiche e agli eventuali disturbi psichiatrici, nonché la consapevolezza del rischio connessa con la storia individuale, i fattori culturali, ambientali e relazionali.

Per craving si intende la pulsione che porta il soggetto ad attivare una serie di pattern comportamentali finalizzati all'assunzione della sostanza; il fronteggiamento del craving consiste, invece, nella capacità di controllare questa pulsione arrivando a posticiparla o annullarla.

Il Sistema Attentivo Supervisore (SAS), di cui ho parlato precedentemente, interviene per controllare la realizzazione dei comportamenti diretti ad uno scopo e dunque dovrebbe agire anche quando il comportamento in questione è l'assunzione di sostanze. Allora anche la possibilità di modulare il desiderio del comportamento di assunzione e di rimandarne o annullarne l'esecuzione dovrebbe essere legata al corretto funzionamento della corteccia prefrontale. Shallice (1988) sostiene che la corteccia prefrontale, che opera come SAS, una volta danneggiato da una lesione, non riuscirebbe più a svolgere le sue attività e lascerebbe quindi il comportamento del paziente sotto il controllo unicamente del *contention schedulig*. Questo fenomeno si potrebbe verificare anche nella tossicodipendenza in conseguenza delle alterazioni provocate al cervello dall'uso prolungato di sostanze. Secondo questa prospettiva la dipendenza in fase avanzata potrebbe essere considerata una sorta di sindrome disesecutiva.

L'elemento più importante del craving nel predire l'impiego delle sostanze è il livello di salivazione durante l'esposizione ai cue, cioè le immagini trigger: il livello di salivazione predice l'utilizzo di sostanze indipendentemente dagli stimoli o dall'attenzione.

Rispetto alla reattività di fronte a immagini "cue", capaci di suscitare un certo livello di craving in laboratorio, il desiderio impulsivo per la sostanza registrato sul campo, e cioè in condizioni cliniche ordinarie, è maggiormente correlato con la reale assunzione della sostanza e l'intensità della dipendenza. D'altra parte non sempre si è verificata una correlazione stretta tra craving misurato in condizioni di laboratorio e craving sul campo.

Per ciò che riguarda le misurazioni del craving, è nota la semplice metodologia che impiega una scala analogica visiva di 100 mm; l'urgenza di assumere la sostanza può anche essere misurata attraverso il persistere dei disturbi astinenziali, in particolare l'insonnia.

Si parla di "situational craving" e cioè una condizione in cui le misure del craving dipendono dalla esposizione a fattori ambientali. Anche l'esposizione sperimentale ai cue, quindi, dovrebbe tener conto degli aspetti connessi con specifiche "situazioni" ambientali in cui l'elemento trigger è inserito. Emergono diverse vie sensoriali, stra-

Tabella 1.

	DESCRIZIONE
CRAVING	Desiderio impulsivo per una sostanza psicoattiva, per un cibo o per qualunque altro oggetto-comportamento gratificante: questo desiderio impulsivo sostiene il comportamento "additivo" e la compulsione finalizzati a fruire dell'oggetto di desiderio.
FRONTEGGIAMENTO	Il fronteggiamento (o *resisting*) del *craving* è la capacità di modulare il desiderio impulsivo per la sostanza.

Definizione di craving e di fronteggiamento nell'ambito della tossicodipendenza.

tegie relazionali e fattori intrapsichici come possibili scatenanti del craving.

Per ciò che concerne gli elementi biologici che possono sostenere la percezione del craving occorre distinguere le condizioni evocate dai disturbi astinenziali da quelle invece prodotte dall'esposizione a elementi trigger (Wiesbeck 2000). Le prime, quelle correlate con l'astinenza, corrispondono a:

– un ridotto tono dopaminergico a livello del sistema della gratificazione, fatto estensibile a tutte le sostanze d'abuso;
– un deficit serotoninergico è stato rilevato in relazione alla interruzione della assunzione di cocaina, insieme con il "derangement" di tutte le altre monoamine cerebrali;
– l'elevato tono noradrenergico e del sistema NMDA è relativo all'astinenza da eroina e da alcool;
– il deficit GABAergico sembra essere presente nella sospensione dell'etanolo.

Al contrario il craving connesso con l'esposizione ai "cue" presenta una natura neurobiologica del tutto diversa: la secrezione di dopamina sarebbe associata proprio alla aspettativa della gratificazione. Nel nucleo ventrale del pallido, cioè nell'accumbens, si verificherebbe un incremento di dopamina durante la fruizione delle gratificazioni, a livello dello shell, nel guscio che fa da contorno a questo nucleo. L'aspettativa della fruizione delle gratificazioni, invece, lo stato di urgenza e desiderio (il craving) che precede la fruizione di un oggetto piacevole, appaiono essere correlati con un incremento di dopamina a livello del core dell'accumbens. La dopamina può dunque essere considerata il neurotrasmettitore del craving, dell'aspettativa e del desiderio rispetto agli stimoli piacevoli, dell'attesa di un piacere che deve ancora essere colto. Le alterazioni del sistema dopaminergico atte a spiegare il craving appaiono molto complesse. I neurotrasmettitori del "liking", cioè della fruizione delle gratificazioni in sè, sembrano essere i peptici oppioidi e il GABA, evidentemente articolati in un delicato equilibrio con la dopamina (Garris 1999).

Utilizzando tecniche di neuroimaging funzionale è possibile, per esempio, identificare quali aree si attivano maggiormente durante il craving e quali durante il resisting. In questa maniera si inizia a delineare una anatomia di queste due diverse condizioni. In genere si ritiene che l'attivazione dei nuclei sottocorticali avvenga durante il craving mentre l'attivazione della corteccia prefrontale avvenga durante il resisting. Se la definizione delle aree cerebrali coinvolte è un importante passo avanti, non va dimenticato che gli studi di neuroimaging funzionale non offrono di per sé informazioni troppo precise perché identificano solamente le aree cerebrali dove viene consumata una maggiore o minore quantità di ossigeno durante il compito preso in esame.

IL MODELLO DRIVE-CONTROLLER NELLA DETERMINAZIONE DEI COMPORTAMENTI

Il modello qui presentato descrive il comportamento come la risultante di due forze che si contrappongono, la prima denominata "drive" e la seconda "controller". Nel primo caso siamo di fronte ad una struttura funzionale che genera spinte (sostenute da bisogni) che rientrano nei fattori determinanti comportamenti prevalentemente di tipo istintivo, pulsionale, semi-automatico; nel secondo caso siamo di fronte invece a dei fattori che rientrano più nell'ambito volontario e che sono prevalentemente costituiti da sistemi di autocontrollo fortemente modulati da incentivi o deterrenti, provenienti sia dall'esterno che dall'interno dell'individuo. Il controller può agire in senso inibente ma anche promuovente di un comportamento e non deve quindi essere considerato solo come un sistema di "censura". Il bilanciamento di queste due diverse forze (drive e controller) porta a definire la motivazione che sostiene il comportamento stesso.

Nel caso del comportamento "uso di sostanze", la motivazione all'uso può essere sostenuta da un forte drive che deriva dal craving in grado di inibire l'azione di autocontrollo (fronteggiamento) che l'individuo potrebbe esercitare tramite il controller (Serpelloni & Gerra 2002).

L'incentivo derivante dalle situazioni gratificanti che l'individuo prova successive all'uso di sostanze mantiene il comportamento d'abuso nel tempo. La sospensione dell'uso e il deterrente derivante dallo scatenamento della sindrome d'astinenza può diventare anch'esso un drive per la reiterazione dell'assunzione di sostanza.

Con questo modello quindi un comportamento può essere analizzato nelle sue varie componenti: l'azione in sé (es. assumere cibo) come evidenza fenomenica di una

motivazione sottostante all'azione stessa che è sostenuta da un drive (es. pulsione di fame prodotta da un certo periodo di privazione di cibo) e dalla modulazione di un controller (es. controllo volontario eseguito dall'individuo in grado di creare o un'attesa nella ricerca di cibo – inibendo quindi temporaneamente l'azione del drive – o una promozione della ricerca immediata del cibo).

La persona assume una droga, nonostante abbia sperimentato gli eventi avversi che questa provoca, quando il controller non è più in grado di svolgere il suo compito. Questo "fallimento" del controller può essere dovuto o ad una eccessiva potenza del drive, dunque a pulsioni troppo intense o ad una scarsa capacità del controller (Serpelloni & Gerra 2002).

Quando l'individuo abusa di sostanze stupefacenti, dunque, interpretando questo comportamento nel modello sopra presentato, può significare che vi sia una bassa efficienza del controller ed un'alta efficienza del drive. La bassa efficienza del controller può essere relativa o assoluta in quanto può dipendere o da un'alta efficienza del drive non controllabile (drive ad alto potenziale) o dalla bassa efficienza del controller stesso, che non esercita inibizione o addirittura esercita promozione verso il comportamento di abuso, (controller a basso potenziale inibente) e che può essere stato generato da un ambiente fonte di stress, carente di stimoli gratificanti e con bassa capacità di generare apprendimento di comportamenti e sistemi protettivi.

In termini di network neuronale la rete del drive è composta dal sistema limbico e in particolare da amigdala, nucleo accumbens e ippocampo, mentre il controller coinvolge aree corticali quali la corteccia prefrontale dorsolaterale e la corteccia orbitofrontale.

I fattori che possono condizionare il drive del comportamento di assunzione di sostanze sono l'assetto genetico che è in grado di condizionare lo sviluppo dei sistemi endocrini anti stress, il sistema dopaminergico, serotoninergico, noradrenergico, ecc. e quindi l'espressione di determinati temperamenti e caratteri, l'attività del lobo frontale (inibente), la magnitudo degli impulsi esterni o interni in grado di attivare il craving (Elliott 1976).

Il soggetto può percepire un bisogno, fa un'analisi della realtà, lo interpreta in maniera consona o non consona. L'analisi è consona quando vi è un'alta consapevolezza di quale è la vera natura del bisogno e coerenza tra l'interpretazione del soggetto e il dato oggettivo di realtà, al contrario non è consona quando vi è una bassa consapevolezza della reale natura del bisogno. Dopo quest'analisi della realtà scatta la motivazione che induce all'azione, azione che può essere propria se deriva da un'analisi consona che sfocia in un comportamento adeguato atto a soddisfare correttamente un bisogno reale o impropria (es. assunzione di sostanze stupefacenti) se deriva da un'analisi impropria che sfocia in un comportamento inadeguato causa di disfunzioni e/o anomalie.

Il controller, a differenza del drive, è una struttura funzionale di tipo volontario che espleta soprattutto una funzione di *problem analysis* e di *decision making*, utilizzando per queste sue attività le matrici cognitive del soggetto all'interno delle quali sono state memorizzate tutta una serie di parametri e di valori in grado di influenzare le decisioni (e quindi il comportamento) dell'individuo.

Queste matrici si formano durante l'evoluzione del soggetto sulla base di stimoli di apprendimento provenienti dall'ambiente esterno e dalle elaborazioni che, su questi stimoli, il soggetto esegue costantemente. Il drive è in grado di interagire con il controller attivandolo, e, a sua volta, questa struttura è in grado di modulare il drive in un continuo bilanciamento fino alla produzione della motivazione al comportamento. Il controller si struttura nel tempo sulla base dell'influenza dell'ambiente e viene quindi condizionato dagli stimoli educativi, dai modelli culturali e di comportamento collettivo, e dalla pressione sociale del gruppo di riferimento (Feldman 1969).

Oltre all'influenza ambientale anche la memoria esperienziale e di apprendimento programmato (fissati nelle matrici cognitive), ovvero il bagaglio valoriale/culturale, la capacità logica di intelligenza applicata e di regole introiettate, sono in grado di condizionare il suo funzionamento.

Il drive è un generatore di una motivazione, fortemente modulato dal controller, che a sua volta genera un comportamento pro o contro l'uso di sostanza, dunque un comportamento protettivo o a rischio e che a sua volta genera un incentivo o un deterrente all'uso (Conti 1993).

Le interrelazioni tra drive e controller sono molto dinamiche e complesse. Esse, infatti, sono costantemente attive ed interferite da stimoli interni ed esterni in un costante "bilanciamento" che genera la "risultante" comportamentale.

Il drive ed il controller possono avere diverse espressività relativamente all'uso o al non uso di sostanze e questo dipende da una serie di fattori che sono:
– l'intensità, cioè il grado di forza con cui essi possono generare e sostenere la motivazione al comportamento;
– la direzione, cioè l'orientamento verso il comportamento preventivo o di rischio;
– la forza di modulazione esterna, cioè il grado e la capacità di inibizione o attivazione nei confronti l'uno dell'altro (drive versus controller, controller versus drive) o di attivare altri drive o altri controller;
– potenzialità di ricezione di azioni modulanti, cioè il grado di reattività all'inibizione o all'attivazione;
– durata dell'azione.

Questo gioco di fattori trova un suo bilanciamento interno che risente anche del condizionamento di fattori contingenti ambientali che possono influenzare direttamente l'intensità e la durata dell'azione del drive o del controller attraverso incentivi o deterrenti in grado di modulare le due componenti.

Le modalità di interazione tra il drive ed il controller sono molto dinamiche e complesse: è chiaro quindi che

la complessità del comportamento dipende da una serie di fattori interni ed esterni che possono in varia maniera condizionare la motivazione e far esprimere al soggetto un comportamento "drive indotto" nel caso in cui prevalga questa componente o "controller indotto" nel caso in cui prevalga quest'altra componente (Pincus 1978).

L'azione del drive e del controller, relativamente all'uso di sostanze, subisce variazioni nel tempo ed è in grado di modulare diversi comportamenti tendendo, il primo, a ridurre la sua intensità con l'aumento dell'età ed il secondo ad aumentarla (Buss 1975).

CONSIDERAZIONI

Queste pagine sono state scritte principalmente per offrire a coloro che sono quotidianamente impegnati nella pratica clinica dei servizi per le tossicodipendenze la possibilità di avere uno sguardo d'insieme sui principali modelli di riferimento. L'operatore abituato a "fare" può legittimamente sentirsi distante dai concetti.

D'altra parte una conoscenza più approfondita dei modelli teorici di riferimento può aiutare in alcuni casi a riorganizzare la pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Baddley A.D. Working memory. 1992 Science 255 556-559.
2. Baron J., Leshner S. How serious are expressions of protected values? J Exp Psychol Appl 2000 Sep; 6(3):183-94.
3. Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso M.A. (2003) Neuroscienze. Esplorando il cervello. Milano, Masson.
4 Bergeret J., La personalità normale e patologica, Raffaello Cortina Ed., Milano, 1984.
5. Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., Damasio, A.R. (2005) The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. Trends Cogn Sci. 9(4):159-62; discussion 162-4. Review.
6. Brown, E.E., Fibiger, H.C. (1993) Differential effects of excitotoxic lesions of the amygdala on cocaine-induced conditioned locomotion and conditioned piace preference. Psychopharmacology (Berl) 113:123-130.
7. Buss Ah e Plomin R., A temperament theory of personality develompment. Wiley, New York, 1975.
8. Cardinal, R.N., Parkinson, J.A., Hall, J., Everitt, B.J. (2002) Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 26: 321–352.
9. Conti L., Presta S., Rossi A., Marazziti D., Indici biologici della aggressività e prospettive terapeutiche. In Energia e significato a cura di M. Di FiOrino & L. Lami. Psichiatria e Territorio. II/1993.
10. Darley J.M., Glucksberg S., Kinchla R.A. (1993) Psicologia. Bologna, Il Mulino.
11. Denes, G., Pizzamiglio, L., (1996) Manuale di neuropsicologia. Normalità e patologia dei processi cognitivi. Bologna, Zanichelli.
12. Dunn, B.D., Dalgleish, T., Lawrence, A.D. (2006) The somatic marker hypothesis: a critical evaluation.Neurosci Biobehav Rev. 30(2):239-71.

13. Elliot F.A., The neurology of explosive rage, the discontrol syndrome. Practitioner, 3, 217-251, 976.
14. Everitt BJ, Cardinal RN, Parkinson JA, Robbins TW, Appetitive behavior: impact of amygdala-dependent mechanisms of emotional learning. Ann NY Acad Sci 2003; 985:233-250.
15. Fischman, M.W., Schuster, C.R., Javaid, J., Hatano, Y., Davis, J. (1985) Acute tolerance development to the cardiovascular and subjective effects of cocaine. J Pharmacol Exp Ther 235:677-682.
16. Franklin, T.R., Druhan, P. (2000) Expression of Fos-related antigens in the nucleus accumbens and associated regions following exposure to a cocaine-paired environment. Eur J Neurosci 12: 2097-2106.
17. Garris P.A., Klipatrick M., Bunin M.A., Michaed D., Walker Q.D., Wightman R.M. Dissociation of dopamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation. Nature 1999 Mar 4; 398(6722):67-9.
18. Georges F., Aston-Jones G., Potent regulation of midbrain dopamine neurons by the bed nucleus of the stria terminalis, J. Neurosci 2000; 21:RC160.
19. Goeders, N.E., Smith, J.E. (1986) Reinforcing properties of cocaine in the medial prefrontal cortex: primary action on presynaptic dopaminergic terminals. Pharmacol Biochem Behav 25: 191-199.
20. Garris PA, Kilpatrick M., Bunin MA., Michael D., Walker QD, Wightman RM, Dissociation of dapamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation. Nature 1999 Mar 4:398(672):67-9.
21. Georges F., Aston-Jones G., Potent regulation of midbrain dopamine neurons by the bed nucleus of the stria terminalis, J. Neurosci 2001; 21:RC160.
22. Goldstein, R.Z., Volkow, N. (2002) Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. Am J Psychiatry 2002, 159: 1642-1652.
23. Johanson, C.E., Fischman, M.W. (1989) The pharmacology of cocaine related to its abuse. Pharmacol Rev 41:3-52.
24. Hermann B.P., Schwartz M.J., Whitman S., Karnes W.E., Aggression and Epilepsy: seizures type comparisons and high risk variables. Epilepsia, 21, 691-698, 1980.
25. Hodgins, D.C., El-Guebaly, N., Armstrong, S. (1995) Prospective and retrospective reports of mood states before relapse to substance use. J Consult Clin Psychol 63:400-407.
26. Hurd, Y.L., Ungerstedt, U. (1989) Cocaine: an in vivo microdialysis evaluation of its acute action on dopamine transmission in rat striatum. Synapse 3:48-54.
27. Meil, W.M., See, R.E. (1997) Lesions of the basolateral amygdala abolish the ability of drug associated cues to reinstate responding during withdrawal from self-administered cocaine. Behav Brain Res. 87:139-148.
28. Karreman, M., Moghaddam, B. (1996) The prefrontal cortex regulates the basal release of dopamine in the limbic striatum: an effect mediated by ventral tegmental area. J Neurochem 66: 589-598.
29. Kiyatkin, E.A., Rebec, G.V. (1996) Dopaminergic modulation of glutamate-induced excitations of neurons in the neostriatum and nucleus accumbens of awake, unrestrained rats. J Neurophysio 75:142-153.
30. Lin, C.H., Chiu, Y.C., Cheng, C.M., Hsieh, J.C. (2008) Brain maps of Iowa gambling task. BMC Neurosci. 9:72.
31. McFarland K., Davidge S.B., Lapish CC, Kalivas PW, Limbic and motor circuitry underlyng footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. J. Neurosci 2004; 24:1551-1560.
32. McFarland K., Lapish C.C., Kalivas P.W., Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbes mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. J. Neurosci 2003; 23:3531-3537.
33. Meyer R.E., Craving: what can be done to bring the insights of neuroscience, behavioral science and clinical science into synchrony. Addiction 2000 Aug; 95 Suppl 2:S219-27.
34. Meyer B.U., Roricht, S., Grafin von Einsiedel, H., Krugel, F., Weindl, A. (1995) Inhibitory and exitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. Brain. 118, 429-440.
35. Petrakis I.L., Trevisan L., D'Souza C., Gil R., Krasnicki S., Webb E., Heninger G., Cooney N., Krystal J.H., CSF monoamine metabolite and beta endorphin levels in recently detoxfied alcoholics and healthy controls: prediction of alcohol cueinduced craving? Alcohol Clin Exp Res 1999 Aug; 23(8):1336-41.
36. Pincus J.H., Tucker J.G., Behavioral Neurology. Oxkord University Press, New York, 1978.
37. Ritz, M.C., Lamb, R.J., Goldberg, S.R., Kuhar, M.J. (1987) Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. Science; 237:1219-1223.
38. Shaw, P., Kabani, N.J., Lerch, J.P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Wise, S.P. (2008) Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. J Neurosci. 28(14):3586-94.
39. Schultz, W. Tremblay L., Hollerman J.R. (2000), Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basai ganglia. Cereb Cortex 10:272-284.
40. Shallice T., From neuropsychology to mental structure 1988; trad. it., Neuropsicologia e struttura della mente, 1990, Bologna, Il Mulino.
41. Szegedi A., Lorch B., Scheurich A., Ruppe A., Hautzinger M., Wetzel H., Cue exposure in alcohol dependent patients: preliminary evidence for different types of cue reactivity. J. Neural Transm 2000; 107(6):721-30.
42. Toga A.W., Thompson P.M., Sowell E.R., Mapping brain maturation. Trends in Neurosciences, Vol. 29 N. 3 March 2006.
43. Vanyukov, M.M., Kirisci, L., Tarter, R.E., Simkevitz, H.F., Kirillova, G.P., Maher, B.S., Clark, D.B. (2003) Liability to substance use disorders: 2. A measurement approach. Neurosci Biobehav Rev. 27(6):517-26.
44. Vanyukov, M.M., Tarter, R.E., Kirisci, L., Kirillova, G.P., Maher, B.S., Clark, D.B. (2003) Liability to substance use disorders: 1. Common mechanisms and manifestations. Neurosci Biobehav Rev. 27(6):507-15.
45. Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Hitzemann, R., Angrist, B., Gatley, S.J. Logan, J., Ding, V-S., Pappas, N. (1999) Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction. Am J Psychiatry 156:19-26.
46. Wiesbeck G.A., Weijers H.G., Gross J.P., Craving for alcohol and dopamine receptor sensitivity in alcohol-dependent men and control subjects. J Neural Transm 2000; 107(6):691-9.
47. Willner, P., Muscat, R., Papp, M. (1992) Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animai model of depression. Neurosci Biobehav Rev 16:525-534.
48. Yucel, M. et al. (2007). Understanding drug addiction: a neuropsychological perspective. Aust N Z J Psychiatry. 41(12):957-68.

La maturazione del cervello: tempistica, direzione, regole ed eventi

Francesco Bricolo [1], Giada Zoccatelli [2], Giovanni Serpelloni [3]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona
[2] Servizio di neuroradiologia, Ospedale civile Maggiore di Verona
[3] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Alla nascita

La condizione ideale per la crescita sana di ogni essere umano è quella di avere un patrimonio genetico adeguato e di essere inserito in un ambiente nel quale sia gli aspetti fisici che le regole educative siano in grado di dare stimoli adeguati ad ogni epoca di vita, sia per i maschi che per le femmine.

Il tema della maturità cerebrale sta riscuotendo un notevole interesse sia nell'ambito scientifico che in quello educativo. Ci si rende conto, infatti, che le informazioni che provengono dalle neuroscienze possono avere forti ricadute pratiche e influenzare profondamente il vivere quotidiano.

Recenti studi hanno dimostrato come il cervello di un adolescente sia ancora immaturo, cioè non abbia ancora terminato completamente il proprio sviluppo, e come la sostanza bianca cerebrale e la sostanza grigia subiscano cambiamenti strutturali anche dopo la pubertà.

Top-down e Bottom-up

L'essere umano cresce seguendo due regole principali: quella del "Top-Down" e quella del "Bottom-Up". Ciò significa che l'individuo si sviluppa secondo l'interazione tra potenzialità geneticamente prestabilite e stimoli provenienti dall'ambiente. Per meccanismo di Top-Down s'intende in genere il drive interno genetico, mentre per meccanismo di Bottom-Up s'intende la stimolazione proveniente dall'ambiente esterno (Taylor A.G. 2010). È necessario considerare questa interazione per comprendere a pieno i fenomeni che avvengono durante la crescita in un adolescente.

Il rapporto ormone/cervello incentiva il bisogno di emozioni e sensazioni forti, mentre le aree cerebrali preposte alla capacità di giudizio sono ancora immature: per questo gli adolescenti hanno più difficoltà a prendere decisioni mature e a comprendere le conseguenze delle proprie azioni. Questo li porta ad essere più vulnerabili alle situazioni a rischio, quali, ad esempio, consumare sostanze stupefacenti o assumere comportamenti di tipo trasgressivo.

Sviluppo del sistema nervoso

A partire dal concepimento, il viaggio dell'embrione per diventare un organismo maturo è straordinariamente complesso. La crescita dell'uovo fecondato, per svolgersi regolarmente e nei tempi previsti, necessita di un ambiente che fornisca stimoli adeguati ad un sano sviluppo cellulare. Se si considerano le cellule cerebrali, stime recenti suggeriscono che esse siano formate da circa 100 miliardi di neuroni e da un numero almeno pari di cellule gliali. I neuroni comprendono diversi tipi di cellule che formano tra loro una rete vastissima di interazioni, circa 100 trilioni di connessioni. Questi numeri suggeriscono quanto siano articolate e complesse la crescita e lo sviluppo del cervello.

La vita è un processo straordinario, basti pensare che un essere umano si sviluppa a partire da una cellula uovo del diametro di 100-150 μm fecondata da uno spermatozoo lungo solo 60 μm. Dalla fusione, si forma un'unica cellula, lo zigote, che porta dentro di sé le informazioni genetiche necessarie alla crescita di un nuovo individuo. I cromosomi contengono il programma genetico completo per sviluppare l'embrione durante la vita prenatale.

Il sistema nervoso si sviluppa a partire dalla prima settimana dopo il concepimento, da uno strato cellulare chiamato ectoderma. Alla fine delle prime otto settimane, l'embrione umano presenta abbozzi di quasi tutti gli organi del corpo ma il cervello è l'organo che cresce più rapidamente e rappresenta da solo metà della grandezza totale dell'embrione. Il peso del cervello varia nei diversi stadi della vita e può quindi essere considerato un indicatore dei molti processi che portano alla piena maturazione cerebrale.

La forma e le connessioni cerebrali dipendono principalmente dalle disposizioni genetiche che dirigono la produzione di ogni proteina cellulare. I geni rappresentano quindi fattori intrinseci, che originano nel cervello in via di sviluppo.

Lo sviluppo cerebrale è influenzato anche da fattori estrinseci. Per l'essere umano, che dipende dal nutrimento della madre per svilupparsi, un fattore estrinseco importante è il nutrimento dato al feto, ossia i nutrienti necessari affinché le disposizioni genetiche possano costituirsi. In mancanza di nutrimento, o in caso di alterazioni nella distribuzione dei nutrienti, si possono verificare gravi effetti sullo sviluppo cerebrale.

Un ulteriore fattore estrinseco cellulare è rappresentato dai fattori neurotrofici, importanti meccanismi in grado di regolare la morte o la crescita delle cellule.

Inoltre, anche l'esperienza, l'insieme delle conoscenze acquisite attraverso gli stimoli forniti dall'ambiente esterno, porta allo sviluppo di nuove connessioni cerebrali e rafforza quelle già esistenti. Tale fenomeno sta alla base dell'apprendimento e influisce sulla maturazione cerebrale.

Comportamenti finalizzati: drive e controller

L'uomo, come tutti gli esseri animali, ha la capacità di perseguire uno o più obiettivi organizzando comportamenti complessi che gli permettano di conseguirli.

Se avere un patrimonio genetico sano è la condizione indubbiamente migliore per avere uno sviluppo adattivo, cioè che consenta l'integrazione della persona sia da un punto di vista sociale che ambientale, la genetica non basta. Un corretto sviluppo necessita anche di fasi temporalmente organizzate, in un contesto ambientale adeguato, secondo disposizioni genetiche ben definite. Questo tipo di organizzazione vale per la maggior parte delle funzioni vitali umane.

La capacità dell'uomo di perseguire degli obiettivi si fonda su meccanismi che potremmo indicare con il termine di "drive" e "controller". Per "drive" s'intende la pulsione che può riguardare per esempio la sete, la fame, il sonno, il sesso. Per "controller" s'intende invece la funzione che ci permette di decidere se, dove, quando e come realizzare quel bisogno. Il controller ha la funzione di filtrare i nostri bisogni secondo le variabili del luogo, del tempo e delle modalità.

Come indicato in Tabella 1, le aree del "drive" sono quelle sottocorticali, rappresentate dal sistema limbico, mentre le aree del "controller" coinvolgono la corteccia frontale e la corteccia cingolata anteriore.

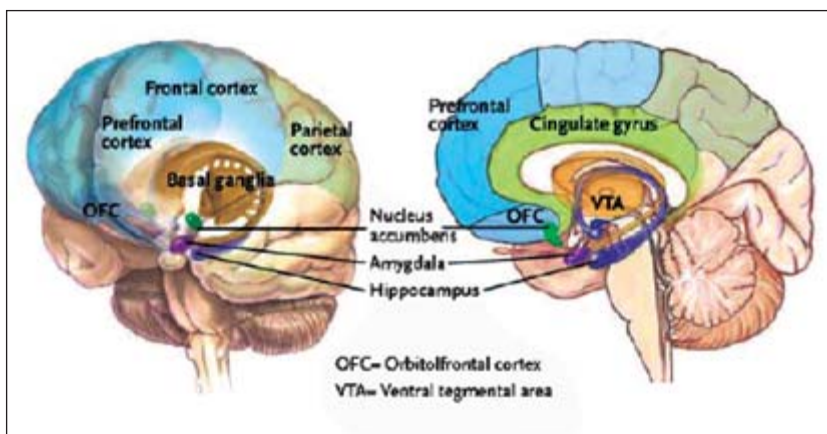



Figura 1. Principali aree cerebrali del "drive" e del "controller".
Il sistema limbico, formato dall'area tegmentale ventrale (VTA), il nucleo accumbens (NAc), l'amigdala e l'ippocampo), rappresenta il "drive" cerebrale, è coinvolto nel sistema di ricompensa del cervello e controlla impulsi, emozioni e memoria. La corteccia frontale (OFC) rappresenta il sistema "controller" ossia l'area corticale per la cognizione e la pianificazione delle azioni.

Tabella 1.

FUNZIONE	AREA CEREBRALE	DESCRIZIONE
DRIVE	Sistema limbico	Bisogni primari (sete, fame, sonno, sesso)
CONTROLLER	Corteccia frontale e corteccia cingolata anteriore	Capacità decisionale e controllo degli impulsi

Descrizione delle principali funzioni del sistema "drive" e "controller".

I CAMBIAMENTI CEREBRALI LEGATI ALL'ETÀ

Il cervello cambia continuamente con l'età

Il cervello cambia continuamente al crescere dell'età. Sono stati fatti numerosi studi volti a definire come avvengano questi cambiamenti (Sowell et al. 2004). Giedd (1999), in un studio sull'età evolutiva, ha quantificato lo sviluppo corticale umano misurando la densità della sostanza grigia in ciascun lobo, punto per punto. Dalle immagini di RM è stata costruita una mappa del cervello di 13 bambini seguiti per un periodo di 10 anni. I bambini sono stati sottoposti a scansioni RM ogni due anni, per otto anni dal momento del reclutamento, e ad un colloquio diagnostico strutturato per ogni visita per confermare l'assenza di disturbi psichiatrici. Lo studio ha misurato quali aree cerebrali si modificano nel corso del tempo, tra i 4 e i 21 anni di età. Si verifica una iniziale perdita di sostanza grigia intorno ai 4-8 anni di età nelle aree parietali dorsali e sensori motorie, estendendosi lateralmente e caudalmente nelle cortecce temporali e anteriormente nelle aree prefrontali dorsolaterali. Le prime aree cerebrali a maturare sono quelle per la gestione delle funzioni primarie (sensorimotorie). Le aree con funzioni più avanzate (coinvolte nell'orientamento spaziale, nel linguaggio e nel ragionamento) maturavano per ultime, in tarda adolescenza.

Nascita del cervello

A partire dalla nascita, nel cervello umano si verificano continue e profonde modificazioni ormonali e fisiologiche. Con un peso di circa 1.35 chilogrammi, l'encefalo umano rappresenta uno degli organi più sviluppati. Deriva da tre vescicole primordiali, che a loro volta si suddividono in strutture con caratteristiche distintive e funzioni specialistiche. Il mesencefalo e il romboencefalo formano il tronco cerebrale, una struttura che si trova tra il midollo spinale e il prosencefalo. Il mesencefalo riceve ed integra informazioni sensoriali di diverso tipo. Il romboencefalo è costituito a sua volta da tre parti (bulbo, ponte e cervelletto) che controllano rispettivamente l'omeostasi, i diversi impulsi nervosi e la coordinazione motoria.

I processi nervosi più complessi hanno sede nel prosencefalo, dove originano i processi integrativi più elevati come la formazione degli schemi mentali, la memoria e l'apprendimento. Il prosencefalo comprende due strutture: il diencefalo e il telencefalo. Il diencefalo è formato da due centri di integrazione delle informazioni: il talamo e l'ipotalamo. Il telencefalo è costituito da due emisferi (cerebrali).

La porzione dorsale, la corteccia, è tradizionalmente chiamata cervello. La corteccia è suddivisa in 4 lobi (frontale, parietale, temporale e occipitale), ognuno caratterizzato da specifiche funzioni.

Figura 3.
Visione laterale dell'emisfero sinistro suddiviso in 4 lobi: il lobo frontale (in blu), sede delle funzioni cognitive superiori come il ragionamento, il pensiero astratto e il linguaggio; il lobo temporale (in giallo) sede della percezione uditiva, della memoria e dell'emotività. Il lobo parietale (in verde) elabora le relazioni visuo-spaziali, per l'integrazione della propiocezione con le altre sensibilità. Infine il lobo occipitale (in rosso) specializzato nell'elaborazione ed integrazione degli stimoli visivi.

Fonte: Sowell et al. 2004, Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children

Figura 2.
Grado di modificazione annuale dello spessore corticale espresso in millimetri (scala colorimetrica sulla destra). La massima perdita di materia grigia viene mostrata in gradazioni rosso e il massimo acquisto di sostanza grigia in gradazioni di blu. Sono stati sottoposti a scansione per due volte (a distanza di due anni) 45 bambini tra i 5 e gli 11 anni di età.

La maturazione cerebrale nell'adolescente

Il cervello di un adolescente di 14-15 anni è parzialmente sviluppato e fortemente legato alle emozioni. Il sistema limbico che media l'emotività e gli impulsi si sviluppa infatti precocemente, ed è situato nelle strutture profonde del cervello. La corteccia prefrontale e frontale, che sono le parti legate alla razionalità, alla cognizione, alle funzioni sociali

Fonte: Paul M. Thompson, Dynamic Mapping of Human Cortical Development during Childhood through Early Adulthood

Figura 4.
Evoluzione nel tempo (dai 5 ai 20 anni d'età) della normale maturazione cerebrale. Le regioni corticali per l'elaborazione delle funzioni primarie si sviluppano velocemente e prima delle regioni per le funzioni cognitive di ordine superiore (emozioni e autocontrollo). In particolare la corteccia prefrontale, per il suo ruolo nel controllo delle funzioni esecutive, conclude tardivamente il proprio percorso maturativo, attorno ai 20 anni d'età.

e al linguaggio, maturano più tardi, attorno ai 25 anni. Sono le regioni che bloccano le decisioni prese d'impulso sotto la spinta delle emozioni. La prevalenza di comportamenti a rischio durante l'adolescenza è quindi facilmente spiegabile dall'immaturità di alcune regioni cerebrali rispetto ad altre, in particolare dallo scarso controllo delle regioni corticali frontali sugli impulsi primari.

Le diverse aree corticali raggiungono il loro picco di densità di materia grigia a differenti età: nel lobo frontale, ad esempio, il picco può giungere anche nella terza decade di vita (Sowell, Peterson, Thompson, Welcome, Henkenius e Toga, 2003), tanto che la corteccia prefrontale dorso laterale è l'ultima area corticale a raggiungere lo spessore definitivo (Lenroot e Giedd, 2006).

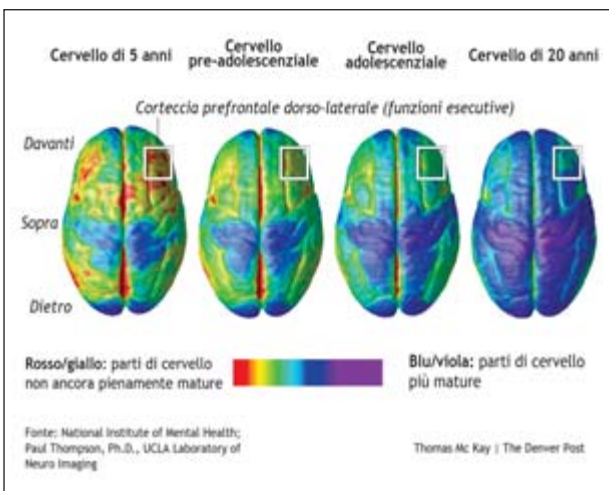



Figura 5.
Sviluppo temporale della corteccia prefrontale dorso laterale (DLPFC): in rosso viene mostrata l'area nella fase ancora immatura, in viola nella piena maturazione funzionale.

Durante gli anni '90 del secolo scorso, il National Institute of Mental Health (NIMH), ha intrapreso degli studi sul cervello indagando la maturità cerebrale. Ricercatori come J. Giedd e N. Gogtay hanno cercato di comprendere che cosa fosse la maturità cerebrale e come questa avvenisse. La Figura 4 riportata mostra con chiarezza l'evoluzione della materia grigia cerebrale verso la piena maturazione nel corso degli anni. Le aree di colore rosso, giallo e verde, che caratterizzano i primi anni di vita e l'adolescenza, rappresentano circuiti neurali non ancora strutturati. Attorno ai 20 anni, la corteccia cerebrale, rappresentata con il blu, raggiunge la piena maturazione cerebrale.

Mielinizzazione

La corteccia prefrontale dorso laterale (DLPFC) è quindi l'ultima parte della corteccia a maturare. Le immagini in basso mostrano in 4 tappe evolutive (dai 5 ai 20 anni di età) lo slittamento dal rosso (meno maturo) al viola (più maturo), della maturazione cerebrale della DLPFC (quadrato bianco).

Lo sviluppo cerebrale non si conclude comunque con l'adolescenza ma continua in età adulta, anche se con modalità meno impetuose. Studi longitudinali di neuroimmagine strutturale che hanno seguito lo sviluppo cerebrale di centinaia di adolescenti (per una rassegna si vedano Giedd, 2008; Lenroot e Giedd, 2006), dimostrano come durante l'adolescenza esista un incremento lineare della sostanza bianca, grazie ad una continua mielinizzazione degli assoni. Tutti i nervi nel sistema nervoso periferico e le fibre nervose nel sistema nervoso centrale sono ricoperte da una guaina mielinica. La mielina è una sostanza lipidica che isola elettricamente l'assone del neurone e consente la massima velocità nella conduzione dell'impulso nervoso.

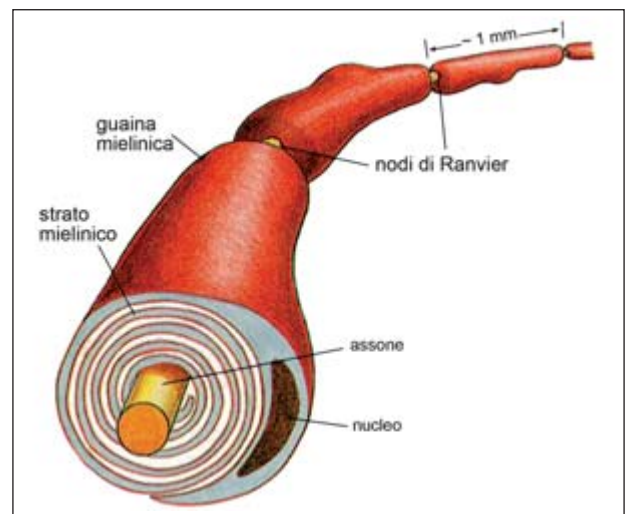



Figura 6.
La mielina avvolge l'assone neuronale come una guaina protettiva e isolante e consente la massima velocita dell'impulso nervoso.

Sinaptogenesi

All'inizio dell'adolescenza si ha un nuovo periodo di sinaptogenesi, cioè di proliferazione di nuove sinapsi, successivo a quello dei primi anni di vita. In questo periodo di vita, infatti, si assiste ad un progressivo aumento della sostanza grigia, che raggiunge un picco di densità, oltre il quale si verifica un momento di stasi. La sinaptogenesi, quindi, è un processo di formazione e maturazione delle sinapsi neuronali necessario all'alta specificità delle connessioni cellulari.

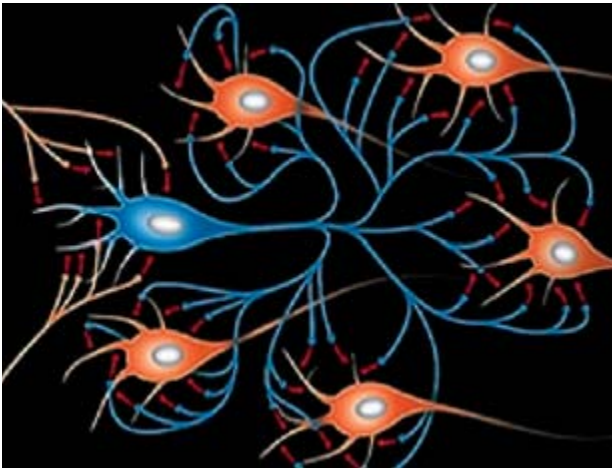



Figura 7.
Nel cervello dell'adolescente si formano nuove sinapsi che mettono in comunicazione tra loro neuroni vicini.

Pruning sinaptico

In un momento specifico per ogni area corticale, inizia il processo di pruning sinaptico, cioè lo sfoltimento delle sinapsi scarsamente utilizzate (Edelman, 1987). Questi meccanismi portano alla ridefinizione dei circuiti cerebrali che acquistano maggiore efficienza funzionale. Il biologo statunitense Gerald Edelman (1987) ha chiamato questo sfoltimento delle sinapsi "darwinismo neurale" secondo la logica "use-it-or-lose-it". In altre parole, rimangono e si strutturano solo quelle connessioni che vengono effettivamente utilizzate (McDowell JJ 2009). Al contrario, le connessioni meno utilizzate, vengono definitivamente eliminate.

Figura 8.
Le sinapsi non utilizzate vengono eliminate per rafforzare altri canali comunicativi (efficienza funzionale).

Use it or loose it"

La regola del "use it or loose it" (usalo o perdilo) aiuta a comprendere con maggior precisione il modello del "drive" e del "controller" e a collocarlo nelle varie fasi di vita. Questa regola prevede che le connessioni neuronali maggiormente utilizzate vengono strutturate e rafforzate mentre le connessioni poco utilizzate tendono a strutturarsi meno. In altre parole, durante il periodo di maturazione cerebrale è importante che dall'ambiente arrivino continuamente stimoli che mantengano un equilibrio tra drive e controller. Pertanto, il sistema educativo in cui il soggetto È inserito deve favorire il pieno sviluppo delle capacità di controllo, cioè fornire stimoli che inibiscano comportamenti volti al solo soddisfacimento degli impulsi (drive) per una piena strutturazione del controller a livello della corteccia prefrontale. A sostegno di ciò, alcuni studi condotti negli anni 2000 hanno indagato l'attivazione delle aree cerebrali in soggetti adulti e in soggetti adolescenti. I due gruppi sono stati valutati per lo svolgimento del medesimo compito mostrando risultati diversi attribuibili al diverso funzionamento cerebrale di adulti e adolescenti. Nello specifico, gli adolescenti attivano meno la corteccia orbitofrontale (OFC), la corteccia frontale ventrolaterale (VLPFC), la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e la corteccia cingolata (CC).

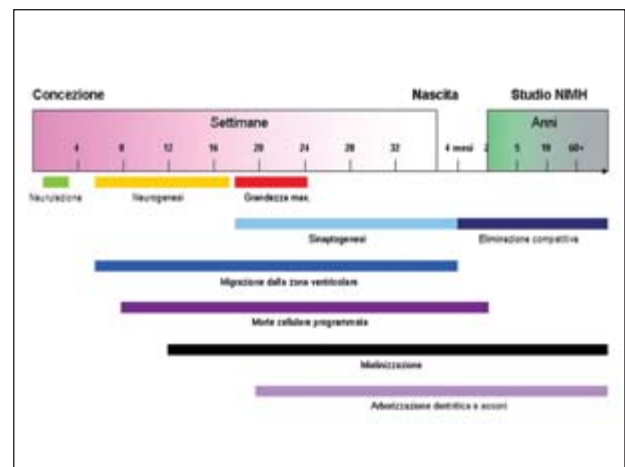



Figura 9.
Dal concepimento alla nascita si verificano una serie di fenomeni di sviluppo cellulare (neurogenesi e sinaptogenesi) che portano alla formazione o eliminazione di sinapsi, e guidano lo sviluppo del cervello umano nelle diverse fasce d'età.

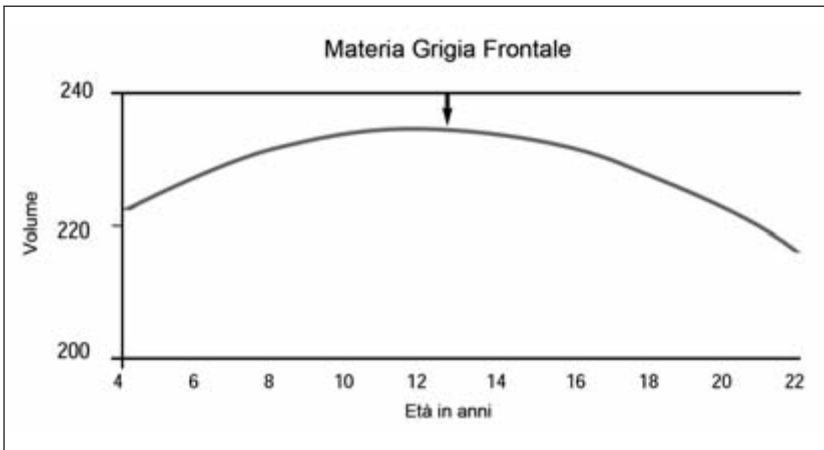



Figura 10.
Rappresentazione grafica dello sviluppo della materia grigia cerebrale. Il picco di densità viene raggiunto attorno ai 12-13 anni di vita (come indicato dalla freccia), per poi diminuire verso i 20 anni di età (forma ad U rovesciata).

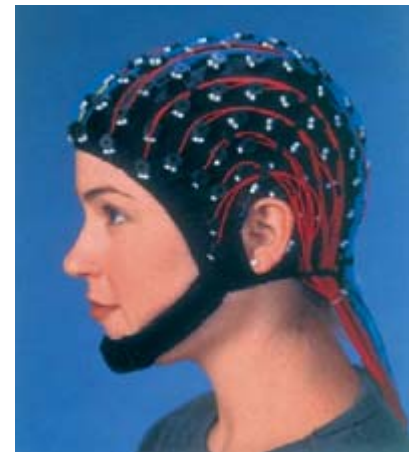



Figura 12.
Esempio di posizionamento della cuffia con gli elettrodi per la misurazione dell'attività elettrica cerebrale.

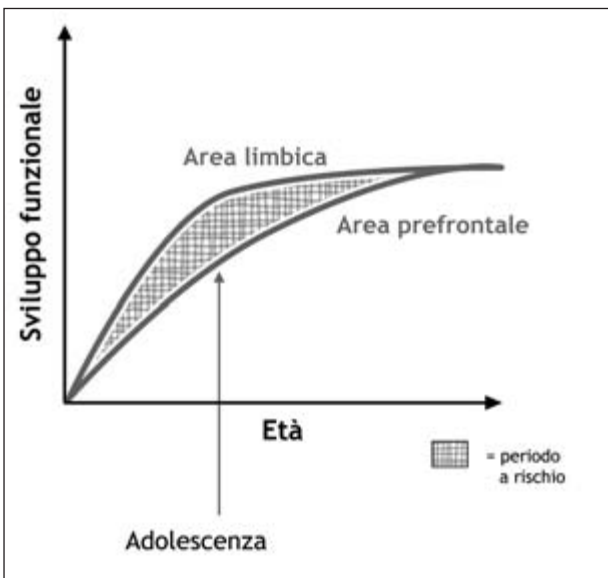



Figura 11
Il periodo di rischio (risk period) è definito dall'are tratteggiata dalla quale risulta che le regioni limbiche, deputate al sistema di gratificazione, maturano prima delle regioni frontali deputate al controllo

L'adolescenza è caratterizzata dalla sinaptogenesi che consiste in una proliferazione di sinapsi. Un fenomeno simile accade usualmente nei primi anni di vita. La sostanza grigia dunque aumenta di densità e raggiunge il plateau. Questo fenomeno viene denominato "U rovesciata" in quanto questo aumento della sostanza grigia può essere rappresentato come una U rovesciata (figura in basso). La massima densità neuronale della sostanza grigia nella corteccia frontale avviene attorno ai 12-13 anni di vita. Successivamente, per il fenomeno del "pruning sinaptico", c'è una riduzione del volume totale corticale dato dall'eliminazione delle connessioni neuronali meno usate, e dal consolidamento dei network più fortemente utilizzati.

Misurazione maturità cerebrale

L'elettroencefalogramma (EEG) registra l'attività elettrica cerebrale tramite elettrodi di superficie posizionati sulla testa. La continua fluttuazione della normale attività cerebrale induce piccole differenze di potenziale elettrico (milionesimi di volt, microvolt) che vengono amplificate e registrate.

Si ottiene così un tracciato che segna per ciascun elettrodo le variazioni del voltaggio nel tempo. Poiché ogni elettrodo riflette in prima linea l'attività della parte cerebrale più vicina, l'EEG è in grado di fornire informazioni non solo su attività elettriche anomale, ma anche sulla loro localizzazione.

L'analisi dei tracciati EEG potrebbe fornire ulteriori indicazioni circa lo sviluppo cerebrale attraverso uno studio del cambiamento dell'attività elettrica neuronale nelle varie fasi di vita.

A tal proposito, il Prof. Campbell della University of California Davis (Sacramento) sta portando avanti una linea di studi promettente.

La fase del sonno caratterizzata da un elettroencefalogramma con onde di bassa frequenza ed elevata ampiezza (sincronizzazione) e dall'assenza dei movimenti oculari rapidi viene chiamata "non rapid eye movement" (da cui l'acronimo NREM). Viene anche definito sonno "a onde lente" a causa della sincronizzazione dell'elettroencefalogramma.

Questa fase è caratterizzata da una ridotta attività motoria e da una diminuita e regolare attività circolatoria e respiratoria. Utilizzando l'EEG, gli scienziati di Sacramento hanno visto che durante l'adolescenza c'è un decremento dei NREM che può essere utilizzato quale "indicatore" della maturità cerebrale.

Ciò significa che l'NREM costituisce un parametro in grado di mostrare il grado di maturità cerebrale dell'individuo.

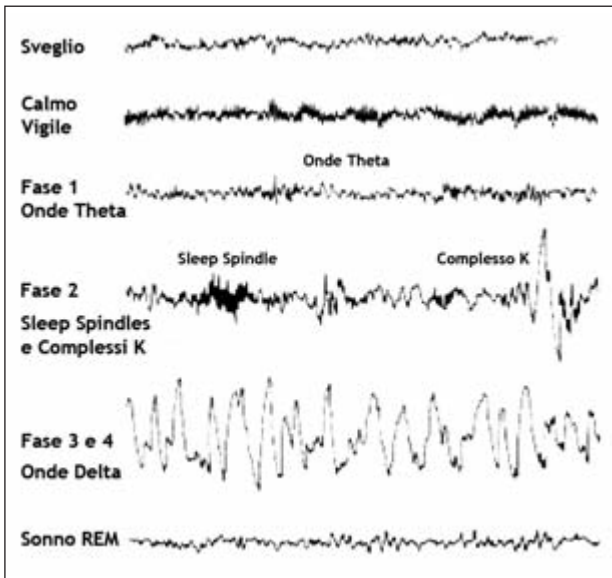



Figura 13.
Rappresentazione dei tracciati EEG nelle diverse fasi di veglia e sonno.

Riassunto: gli elementi dello sviluppo cerebrale

Per riassumere quanto detto fin'ora e tenendo conto che le conoscenze nell'ambito delle neuroscienze, e quindi anche circa la maturazione cerebrale, sono in continuo aggiornamento, è comunque possibile, ad oggi, fissare quattro elementi di riferimento che caratterizzano lo sviluppo del cervello: il tempo, gli eventi, le regole e la direzione.

La corteccia cerebrale raggiunge la sua piena maturità dopo il 20° anno di vita, dunque alla fine del quarto lustro di vita e all'inizio del quinto. Nel periodo dell'adolescenza il cervello procede a produrre un altissimo numero di sinapsi (sinaptogenesi). Successivamente a questa produzione di sinapsi si procede al cosiddetto sfoltimento (pruning). I network neuronali, infatti, si strutturano in funzione del loro uso, cioè a seconda del fatto che essi vengano o meno utilizzati e delle frequenza con sui vengono utilizzati. Quelli che non vengono utilizzati, o vengono utilizzati meno, vengono eliminati. La sinaptogenesi e il pruning rispettano una logica precisa legata alla regola del "use it or loose it" (usalo/perdilo).

L'ultima elemento che caratterizza la maturazione cerebrale è la direzione. Il cervello umano contiene tre diversi "cervelli" interni che sono il tronco encefalico, il mesencefalo/diencefalo e gli emisferi cerebrali con la neocorteccia. La corteccia è certamente la struttura più recente in termini di evoluzione; a seguire si è strutturato il mesencefalo/diencefalo e, infine, la struttura più antica è il tronco encefalico. La maturazione avviene prima nelle parti di corteccia più antiche e poi in quelle più recenti, in modo che alla nascita siano assicurate le funzioni vitali mentre le funzioni più complesse hanno il tempo di strutturarsi in maniera completa anche dopo la nascita. La neocorteccia, infine, matura in una direzione rostro caudale, cioè da dietro in avanti.

Tabella 2.

N.	MATURITÀ	DESCRIZIONE
1	TEMPO	20° anno di vita
2	EVENTI	Sinaptogenesi Pruning Mienizzazione
3	REGOLE	Usare/predere
4	DIREZIONE	Dal basso verso l'alto

Elementi dello sviluppo cerebrale.

ALTERAZIONI DEL NORMALE SVILUPPO CEREBRALE

Negli studi condotti dal National Institute of Health (NIH) È emerso che disturbi del comportamento che si manifestano negli adolescenti possono derivare da alterazioni del normale sviluppo cerebrale. In particolare, tale alterazione si manifesta con un significativo ritardo della maturazione della corteccia rispetto ai ragazzi sani. Un team di ricercatori del Children's Hospital del Michigan (USA) hanno riportato i risultati ottenuti in uno studio sulla deprivazione socio-emozionale in bambini rimasti orfani ed istituzionalizzati. I dati mostrano un alterato metabolismo funzionale nelle strutture limbiche, nella corteccia euro circuito, nell'ippocampo e nell'amigdala. Gli studiosi hanno analizzato l'integrità delle fibre di sostanza bianca che collegano tra loro le aree cerebrali, scoprendo un sostanziale cambiamento strutturale nel fascicolo uncinato sinistro. Questo risultato spiega come le difficoltà cognitive e comportamentali spesso riscontrate nei bambini cresciuti in orfanotrofio, dipendono da alterazioni strutturali e funzionali del cervello posto in condizioni di deprivazione socio-emozionale.

Per dimostrare questa relazione tra funzione cerebrale e azione comportamentale, alcuni ricercatori (Lawrence N.S., 2009) hanno utilizzato un test cognitivo, noto come Iowa Gambling Task (IGT), per misurare il nu-

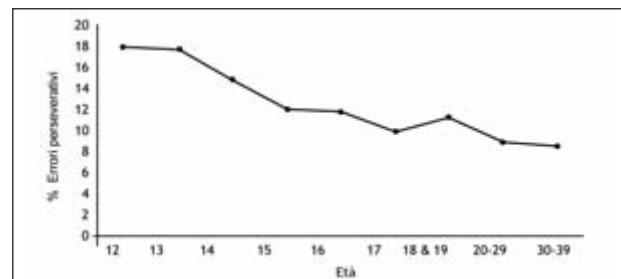



Figura 14.
Heaton (1993) ha studiato la correlazione tra età del soggetto e percentuale di errori commessi utilizzando il Wisconsin Card Sorting Test. La corteccia frontale, sede delle capacità cognitive superiori e del controllo comportamentale, si sviluppa pienamente verso i 20-21 anni. La capacità quindi, di evitare errori di tipo perseverativo (ripetere continuamente lo stesso errore) aumenta all'aumentare dell'età, per la maggiore strutturazione della corteccia frontale in grado di operare un'azione di controllo attentivo.

mero di errori commessi da soggetti sani durante l'esecuzione del compito assegnato. Le evidenze mostrano che vi è una riduzione del numero degli errori effettuati all'aumentare dell'età del soggetto. Analoghi risultati sono stati ottenuti da Heaton e colleghi (1993) utilizzando il Wisconsin Card sorting Test.

Deprivazione

È ormai noto che i bambini che hanno vissuto all'interno di orfanotrofi hanno una maggiore prevalenza di disturbi psichiatrici rispetto ai ragazzi che sono cresciuti in famiglia. Pluye (2001), studiando una popolazione di oltre 1000 soggetti, ha riscontrato una prevalenza di disturbi psichiatrici del 54% nella popolazione istituzionalizzata, cioè cresciuta in orfanotrofi. Zeanah (2009), paragonando quella popolazione ad un gruppo di controllo, ha riscontrato una prevalenza di disturbi psichiatrici del 53.2% versus 22.0% nella popolazione non istituzionalizzata.

Seguendo il modello teorico del Top-Down e del Bottom-up, il gruppo di ricercatori diretto da Hanry Chugani presso la Wayne State University, School of Medicine di Detroit, ha dato inizio ad una serie di studi volti a verificare l'ipotesi che la deprivazione sociale potesse alterare la crescita e la maturità del cervello in soggetti in età evolutiva. L'idea di fondo era che i soggetti cresciuti in orfanotrofi fossero stati in qualche modo "deprivati", non avessero cioè ricevuto adeguati stimoli ambientali. Lo studio è stato realizzato indagando la popolazione di ragazzi negli orfanotrofi dell'Est europeo. Sono stati introdotti termini quali "early severe socioemotional deprivation" (Eluvathingal 2006), o "early deprivation" (Behen 2009; Govindan 2009) per indicare la profonda deprivazione sociale riscontrata a livello comportamentale nei soggetti cresciuti negli orfanotrofi.

Dagli studi sulla morfologia cerebrale di questi bambini è emersa una sensibile riduzione della sostanza bianca nei lobi frontali, temporali e parietali, in particolare di alcuni fasci cerebrali coinvolti nei processi linguistici. Questo studio ha inoltre messo in luce la correlazione esistente tra il tempo di permanenza negli orfanotrofi con il punteggio ai test per i disturbi di attenzione e iperattività (Govindan RM 2010). Ciò significa che all'aumentare della permanenza negli istituti, crescevano i disturbi di attenzione e di comportamento. Sebbene il cervello nel suo sviluppo segua un modello geneticamente guidato, esperienze di deprivazione ambientale possono alterare la normale traiettoria di maturazione cerebrale (Giedd, 2005).

Utilizzando una tecnica particolare di Risonanza Magnetica, in grado di analizzare l'integrità delle fibre della sostanza bianca cerebrale (il tensore di diffusione o DTI), un gruppo di ricercatori americani ha recentemente dimostrato la correlazione tra alterata connettività delle fibre cerebrali e i comportamenti devianti riscontrati in bambini cresciuti in orfanotrofi. Questi bambini, rispetto ai coetanei vissuti in normali famiglie, mostrano un'anomala distribuzione delle fibre che collegano la corteccia frontale alle aree sottocorticali. Nello specifico, le fibre fronto-striatali risultano ridotte e questa anomalia potrebbe spiegare la presenza dei deficit comportamenti (come l'iperattività, l'impulsività e lo scarso controllo attentivo) nei bambini istituzionalizzati.

Disturbi del comportamento

Le nuove scoperte sullo sviluppo cerebrale degli adolescenti hanno stimolato ogni sorta di questioni e teorie sull'insorgenza delle malattie mentali infantili e dei disordini cognitivi. Alcuni scienziati americani dell'NIH ora ritengono che i disturbi comportamentali trovati in

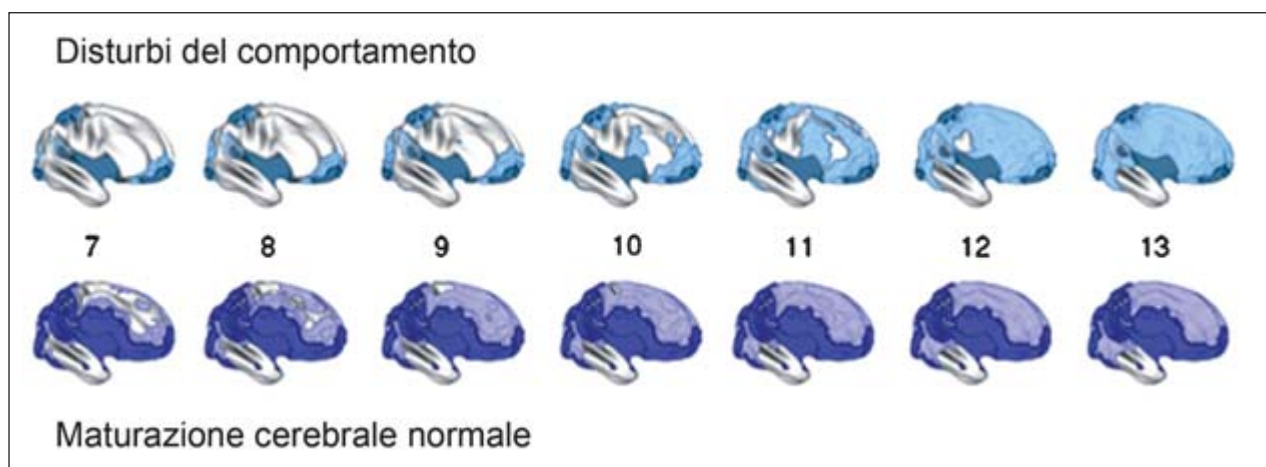



Figura 15.
Uno studio svolto dai ricercatori dell'NIH mostra la differenza nella maturazione corticale di bambini con deficit comportamentali (fila in alto) e un gruppo di controllo di pari età (fila in basso), in un periodo temporale che va dai 7 ai 13 anni. I bambini con disturbi del comportamento mostrano una ridotta crescita cerebrale (aree in azzurro) rispetto a coetanei sani (aree in violetto).

bambini e adolescenti possano essere correlati al periodo di proliferazione cerebrale. La rapida crescita del tessuto cerebrale nella prima infanzia, specialmente nelle regioni ricche di dopamina, può creare la base per l'aumento delle attività motorie e dei deficit attentivi. La maturazione cerebrale avviene diversamente nei ragazzi con disturbi comportamentali rispetto ai sani.

Sviluppo cerebrale e sostanza bianca

Il gruppo di ricerca della Dott.ssa Beatriz Luna (Asato 2010) ha ben descritto la normale maturità cerebrale distinguendo la parti del cervello che maturano prima e dopo l'adolescenza. Lo studio ha considerato 114 soggetti, tra bambini, adolescenti e adulti. Con la Risonanza Magnetica e la tecnica DTI sono stati ricostruiti i principali fasci di fibre della sostanza bianca. I dati dimostrano l'esistenza di cambiamenti nell'integrità delle fibre in base all'età dei soggetti.

Durante l'adolescenza sono ancora immaturi i fasci associativi, i fasci proiettivi e le connessioni interemisferiche che mantengono il controllo esecutivo "top-down" del comportamento. La maturazione procede in parallelo con i cambiamenti dallo stadio pre-puberale allo stadio puberale, suggerendo l'influenza dei cambiamenti ormonali sullo sviluppo della sostanza bianca.

Dopo l'adolescenza, i fasci associativi e proiettivi raggiungono la piena maturazione. Questa fase dello sviluppo corrisponde alla completa maturazione delle funzioni "esecutive" da parte della corteccia frontale, che da un punto di vista comportamentale si manifesta con la capacità da parte dell'individuo di pianificare le proprie azioni e le conseguenze future, mettendo in atto una serie di strategie cognitive in grado di gestire e controllare gli impulsi.

Alterazione della traiettoria di crescita cerebrale per uso di sostanze

La dipendenza da sostanze stupefacenti costituisce un problema tra gli adulti di numerose società. Negli ultimi anni si è assistito ad un aumentato uso di droghe anche tra i più giovani. I giovani iniziano a consumare sostanze anche a undici anni (Relazione annuale al Parlamento 2008). La dipendenza da sostanze, fin dalla giovane età, porta a gravissime modificazioni del normale sviluppo cerebrale, poiché altera i delicati meccanismi neurali ancora immaturi. Queste modificazioni interessano sia la sostanza grigia (neuroni) che la sostanza bianca (fibre assonali). Le moderne tecniche di neuroimmagine hanno dimostrato oltre che danni strutturali, anche danni metabolici consistenti, rilevabili con le tecniche di spettroscopia all'idrogeno.

È quindi chiaro che le droghe assunte durante l'adolescenza alterano la normale traiettoria di crescita cerebrale.

Cocaina

La cocaina è considerata una delle droghe più dannose per il cervello e può danneggiare irrimediabilmente le cellule nervose e le sinapsi mettendo l'assuntore a rischio di demenza. Nello specifico, alcuni studi sul funzionamento metabolico cerebrale dopo assunzione di cocaina, hanno dimostrato una drastica riduzione del metabolismo sanguigno addirittura dopo 100 giorni di astinenza dalla sostanza. Gli effetti negativi della cocaina permangono quindi molto a lungo nell'organismo di chi ne fa uso, modificando in modo pesante il funzionamento del cervello che risulta essere "spento" rispetto alla normalità.

Alcol

Lo sviluppo cerebrale è vulnerabile agli effetti dell'etanolo. Assumere alcol durante l'adolescenza potrebbe distruggere la plasticità cerebrale e i processi maturativi,

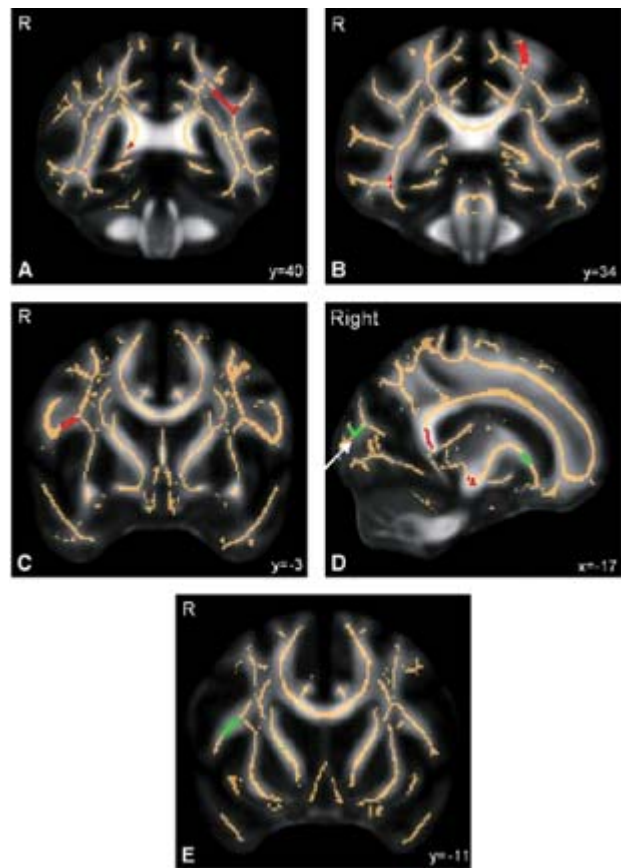



Figura 16.
Regioni di alterato orientamento delle fibre di sostanza bianca cerebrale con tecnica DTI (tensore di diffusione) in adolescenti che fanno uso di alcol e marjiuana. In beige è visibile la direzione delle fibre in base all'anisotropia frazionaria (FA), un indice di integrità ed orientamento delle fibre. In rosso si evidenziano le zone dove c'è una riduzione della FA nel A) fascicolo longitudinale superiore sinistro, B) nel giro post-centrale, C) nel giro frontale inferiore. In verde vengono mostrate le aree di aumentata FA nel D) lobo occipitale (parte del cuneo, come indicato dalla freccia bianca), nel E) fascicolo longitudinale superiore destro.

portando a gravi deficit cognitivi e comportamentali. Recenti studi di neuroimmagine hanno dimostrato gli effetti dannosi dell'alcol, in particolare sulla memoria e la capacità di apprendimento. Con la tecnica DTI, alcuni ricercatori americani hanno dimostrato la presenza di nette alterazioni nella sostanza bianca cerebrale, in adolescenti che consumano abitualmente alcol e cannabis (figura 18). Dalla letteratura scientifica emerge inoltre come una precoce esposizione all'alcol possa attivare il euro circuito della dipendenza con rimodellamenti a livello cromosomico, eventi che potrebbero indurre alterazioni neurochimiche aumentando la vulnerabilità alla dipendenza da droghe e alcol. Uno studio ha dimostrato vere e proprie alterazioni di funzionamento cerebrale in un gruppo di adolescenti che abusano di alcol. In particolare questi ragazzi mostrano deficit di memoria, che corrispondono ad una ridotta attivazione del giro frontale superiore destro e sinistro, del giro frontale inferiore destro, del giro temporale medio destro, del lobulo paracentrale e della corteccia cingolata anteriore.

Fonte: I. Mata (2010), Gyrification brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use

Figura 17.

I grafici mostrano la correlazione esistente tra l'età dei soggetti e lo spessore corticale, nei consumatori di cannabis e nei non consumatori. Il coefficiente di correlazione tra spessore corticale e anni di età è significativamente più basso in chi fa uso di cannabis (R=-0,16) rispetto a chi non ne fa uso (R=-0,54). In altre parole, i consumatori di cannabis presentano una ridotta profondità dei solchi cerebrali, mostrando una morfologia cerebrale prematura, simile ad un cervello di età inferiore rispetto alla propria tappa evolutiva.

Anfetamine e metanfetamine

Le anfetamine e le metanfetamine causano gravi danni al sistema nervoso centrale. L'uso e la dipendenza di queste sostanze portano a seri problemi cardiovascolari e cerebrali.

Il primo studio che ha investigato gli effetti delle amfetamine sul cervello con Risonanza Magnetica ad alta risoluzione, è stato condotto dal Dott. Paul Thompson (2009). Le alterazioni strutturali date dal consumo di amfetamine sono molto estese e coinvolgono le aree cerebrali legate alle funzioni mnestiche, alle emozioni e al sistema di gratificazione (Figura 19). Nello specifico, il volume del tessuto cerebrale si riduce di circa il 5 % dopo un consumo di metamfetamine corrispondente a 4 grammi alla settimana per 10 anni.

Cannabis

ll primo studio ad esaminare l'influenza dell'uso della cannabis sulla "girificazione" del cervello, ossia la formazione dei giri e dei solchi cerebrali, è stato pubblicato da un team di ricercatori spagnoli che hanno studiato la morfologia del cervello in un campione di trenta ragazzi utilizzando la Risonanza Magnetica encefalica, per determinare se gli adolescenti e i giovani che ne fanno uso abbiano anomalie cerebrali. I ricercatori hanno confrontato la conformazione strutturale dell'encefalo di questi ragazzi con un gruppo di quarantaquattro volontari sani. I risultati ottenuti dalla ricostruzione della morfologia cerebrale hanno dimostrato che assumendo cannabis, si assiste ad una riduzione dei solchi cerebrali in entrambi gli emisferi, oltre ad uno spessore corticale più sottile nel lobo frontale destro.

La formazione dei giri e dei solchi del cervello rappresenta un normale processo evolutivo, mentre l'uso di cannabis in giovane età sembra portare ad importanti alterazioni morfologiche e asimmetrie emisferiche, che si manifestano attraverso una rallentata girificazione cerebrale. Un cervello sotto l'effetto della cannabis sembra infatti rallentare o distruggere il suo normale processo evolutivo, mostrando una morfologia prematura, simile per struttura ad un cervello di età inferiore rispetto alla propria tappa evolutiva.

IMPLICAZIONI EDUCATIVE

Limbico vs Controllo

Come descritto nel paragrafo sulla maturazione cerebrale, nella sequenza dello sviluppo della corteccia matura prima il limbico e successivamente la corteccia. Ciò rende evidente il fatto che in questi anni della maturazione c'è una "sproporzione" tra la "forza" del limbico e quella della corteccia. In altre parole, ciò significa che il preadolescente e l'adolescente vengono sbilanciati dalla maggiore forza del sistema del piacere (limbico), rispetto alla forza che può esercitare il controllo della corteccia. A ciò si deve aggiungere una riflessione sul fatto la parte dorso laterale della corteccia matura alla fine, è praticamente l'ultima parte del frontale, deputato al controllo, a raggiungere la maturità. Tale considerazione evidenzia ulteriormente quanto i giovani minori di 20 anni siano fortemente soggetti più alle pulsioni che provengono dal sistema del piacere che alla capacità di controllo derivante dalla corteccia.

Comandi attivanti ed inibenti

La corteccia è in grado di attivare due tipi di comandi: uno attivante, l'altro inibente. Quando decidiamo di

stringere un pugno, comandiamo ai muscoli di chiudersi in un determinato modo; mentre quando lo rilasciamo diamo ordine agli stessi muscoli di non mantenere oltre la contrazione.

Un sistema educativo bilanciato deve essere in grado di dare entrambi i comandi. Il sistema educativo, quindi, sarà bilanciato solo quando produrrà entrambi i comandi. Per esempio, se un bambino gioca e deve smettere per andare a mangiare o per andare a letto, il comando inibente potrà essere "smetti di giocare" e il comando attivante potrà essere "vai a mangiare".

Ripetizione della regola

Questi due comandi sono supportati da reti neurali diverse responsabili della strutturazione di quelle azioni che diventano abitudini e, quindi, automatiche. Ciò accade quando il binomio "comando attivante e comando inibente" vengono ripetuti continuamente. In questo modo la regola viene assunta dal bambino come azione d'abitudine.

In altre parole, è possibile aspettarsi che un adolescente sappia "smettere di giocare" e sappia "andare a letto" senza dover attivare comandi inibenti né attivanti. Ciò accade, però, perché nell'adolescente i network neuronali si sono formati e le azioni sono diventate automatiche. Le medesime azioni, invece, devono essere insegnate ad un bambino i cui network neuronali non sono ancora formati e per il quale, quindi, è necessario attivare comandi inibenti ed attivanti e ripetere quotidianamente gli schemi e le regole, senza che queste vengano modificate continuamente.

La gratificazione e la miopia per il futuro

L'esempio pratico di attivazione e inibizione nell'adolescente deve essere diverso da quello del bambino. L'adolescente, infatti, è affetta da quella che Antony Behcara ha definito "miopia per il futuro". Il ragazzo tende, cioè, a fare scelte che diano soddisfazione immediata, anche se poco gratificanti, piuttosto che attendere e fare scelte più gratificanti ma procrastinate nel tempo.

Il compito del sistema educativo è quello di richiedere all'adolescente di sforzarsi a "guardare avanti" e fare, quindi, scelte di minor soddisfazione immediata ma maggiore gratificazione nel tempo. Studiare per ottenere un titolo di studio dopo 5 anni è un esempio pratico di gratificazione sulla lunga distanza. Questa scelta viene fatta normalmente a 14 anni, al termine della terza media.

Il sistema educativo dell'adolescente deve essere in grado di "motivarlo" a fare scelte che implicano la tolleranza della frustrazione. Una della fatiche educative che i genitori si trovano a fare con i figli adolescenti è quella della gestione della "sera" e della "notte". L'adolescente tenderà a ridurre il sonno, a spendere le serata e le notti in attività piuttosto che a dormire regolarmente. "Vivere la notte", infatti, è vissuto dall'adolescente con una "gratificazione maggiore" rispetto alla gratificazione della vita di giorno. In questi casi, tenendo presente che la strategia generale deve essere quella di usare i network "attivanti" e "inibenti", si possono utilizzare delle tattiche specifiche.

Avendo la difficoltà di percepire la gratificazione procrastinata nel tempo, gli educatori ne possono proporre all'adolescente alcune che possono essere percepite come più vicine. Per esempio, alcune vacanze estive possono fare da premio per la conclusione positiva del singolo anno scolastico o, in maniera ancora più ravvicinata, i compiti in classe con esito positivo possono ricevere dei premi in relazione alle richieste dell'adolescente. L'adolescente che prende un brutto voto dovrà quindi inibire alcuni suoi comportamenti e attivarne altri in funzione dell'obiettivo che desidera perseguire.

Le conoscenze che provengono dalle neuroscienze hanno dunque come interlocutori privilegiati i genitori e tutti gli adulti con compiti educativi.

BIBLIOGRAFIA

1. Asato M.R., Terwilliger R., Woo J, Luna B. White Matter Development in Adolescence: A DTI Study. Cereb Cortex. 2010 Jan 5.
2. Ashtari M., Cervellione K., Cottone J., Ardekani B.A., Sevy S., Kumra S. Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. Psychiatr Res. 2009 Jan; 43(3): 189-204.
3. Bava S., Frank L.R., McQueeny T., Schweinsburg B.C., Schweinsburg A.D., Tapert SF. Altered white matter microstructure in adolescent substance users. Psychiatry Res. 2009 Sep 30; 173(3): 228-37. Epub 2009 Aug 20.
4. Bava S., Jacobus J., Mahmood O., Yang T.T., Tapert S.F. Neurocognitive correlates of white matter quality in adolescent substance users. Brain Cogn. 2010 Apr; 72(3): 347-354. Epub 2009 Nov 22.
5. Behen M.E., Muzik O., Saporta A.S., Wilson B.J., Pai D., Hua J., Chugani H.T. Abnormal fronto-striatal connectivity in children with histories of early deprivation: A diffusion tensor imaging study. Brain Imaging Behav. 2009 Sep; 3(3): 292-297.
6. Berns G.S., Moore S., Capra C.M. Adolescent engagement in dangerous behaviors is associated with increased white matter maturity of frontal cortex. PLoS One. 2009 Aug 26; 4(8): e6773.
7. Campbell I.G., Feinberg I. Longitudinal trajectories of non-rapid eye movement delta and theta E.E.G. as indicators of adolescent brain maturation. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2009 Mar 31; 106(13): 5177-80. Epub 2009 Mar 23.
8. Campbell I.G., Higgins L.M., Trinidad J.M., Richardson P., Feinberg I. The increase in longitudinally measured sleepiness across adolescence is related to the maturational decline in low-frequency EEG power. Sleep. 2007 Dec 1; 30(12): 1677-87.
9. Chugani H.T., Behen M.E., Muzik O., Juhász C., Nagy F., Chugani D.C. Local brain functional activity following early deprivation: a study of postinstitutionalized Romanian orphans. Neuroimage. 2001 Dec; 14(6): 1290-301.
10. Crombie H.D. The power of narrative: use it or lose it. Conn Med. 2010 Feb; 74(2): 119-20.
11. De Bellis M.D., Keshavan M.S., Beers S.R., Hall J., Frustaci K., Masalehdan A., Noll J., Boring A.M. Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. Cereb Cortex. 2001 Jun; 11(6): 552-7.
12. Eluvathingal T.J., Chugani H.T., Behen M.E., Juhász C., Muzik O., Maqbool M., Chugani D.C., Makki M. Abnormal brain connectivity in children after early severe socioemotional deprivation: a diffusion tensor imaging study. Pediatrics. 2006 Jun; 117(6): 2093-100.
13. Feinberg I., Higgins L.M., Khaw W.Y., Campbell I.G. The adolescent decline of NREM delta, an indicator of brain maturation, is linked to age and sex but not to pubertal stage. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006 Dec; 291(6): R1724-9. Epub 2006 Jul 20.
14. Giorgio A., Watkins K.E., Chadwick M., James S., Winmill L., Douaud G., De Stefano N., Matthews P.M., Smith S.M., Johansen-Berg H., James A.C. Longitudinal changes in grey and white matter during adolescence. Neuroimage. 2010 Jan 1; 49(1): 94-103. Epub 2009 Aug 11.
15. Govindan R.M., Behen M.E., Helder E., Makki M.I., Chugani H.T. Altered water diffusivity in cortical association tracts in children with early deprivation identified with Tract-Based Spatial Statistics (TBSS). Cereb Cortex. 2010 Mar; 20(3): 561-9. Epub 2009 Jun 22.
16. Lawrence N.S., Jollant F., O' Daly O., Zelaya F., Phillips M.L. Distinct Roles of Prefrontal Cortical Subregions in the Iowa Gambling Task. 2009 Nov; 19(5): 1134-1143.
17. Lenroot R.K., Schmitt J.E., Ordaz S.J., Wallace G.L., Neale M.C., Lerch J.P., Kendler K.S., Evans A.C., Giedd J.N. Differences in genetic and environmental influences on the human cerebral cortex associated with development during childhood and adolescence. *Hum Brain Mapp*. 2007 Nov 27; [Epub ahead of print] PMID: 18041741.
18. Luna B., Velanova K., Geier C.F. Development of eye-movement control. Brain Cogn. 2008 Dec; 68(3): 293-308. Epub 2008 Oct 19.
19. Mata I., Perez-Iglesias R., Roiz-Santiañez R., Tordesillas-Gutierrez D., Pazos A., Gutierrez A., Vazquez-Barquero J.L., Crespo-Facorro B. Gyrification brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. Brain Research. 2010: 297-304.
20. Nelson C.A. 3rd, Zeanah C.H., Fox NA, Marshall P.J., Smyke A.T., Guthrie D. Cognitive recovery in socially deprived young children: the Bucharest Early Intervention Project. Science. 2007 Dec 21; 318(5858): 1937-40.
21. Perrin J.S., Leonard G., Perron M., Pike G.B., Pitiot A., Richer L., Veillette S., Pausova Z., Paus T. Sex differences in the growth of white matter during adolescence. Neuroimage. 2009 May 1; 45(4): 1055-66. Epub 2009 Jan 2422.
22. Plessen K.J., Bansal R., Zhu H., Whiteman R., Amat J., Quackenbush G.A., Martin L., Durkin K., Blair C., Royal J., Hugdahl K., Peterson B.S. Hippocampus and Amygdala Morphology in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jul; 63(7): 795-807.
23. Pluye P., Lehingue Y., Aussilloux C., Popa I., Aiguesvives C. [Mental and behavior disorders in children placed in long term care institutions in Hunedoara, Cluj and Timis, Romania] Sante. 2001 Jan-Feb; 11(1): 5-12.
24. Shaw P., Kabani N.J., Lerch J.P., Eckstrand K., Lenroot R., Gogtay N., Greenstein D., Clasen L., Evans A., Rapoport J.L., Giedd J.N., Wise S.P. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J Neurosci*. 2008 Apr 2; 28(14): 3586-94.PMID: 18385317.
25. Shaw P., Lerch J., Greenstein D., Sharp W., Clasen L., Evans A., Giedd J., Castellanos F.X., Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 May; 63(5): 540-9.
26. Smyke A.T., Zeanah C.H. Jr., Fox N.A., Nelson C.A .3rd. A new model of foster care for young children: the Bucharest early intervention project. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2009 Jul; 18(3): 721-34.
27. Sowell E.R. et al. (2004) Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. J. Neurosci. 24, 8223-8231.
28. Sowell E.R., Peterson B.S., Kan E., Woods R.P., Yoshii J., Bansal R., Xu D., Zhu H., Thompson P.M., Toga AW. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. Cereb Cortex. 2007 Jul; 17(7): 1550-60. Epub 2006 Aug 31.
29. Taylor A.G., Goehler L.E., Galper D.I., Innes K.E., Bourguignon C. Top-down and bottom-up mechanisms in mind-body medicine: development of an integrative framework for psychophysiological research. Explore (NY). 2010 Jan; 6(1): 29-41.
30. White T., Su S., Schmidt M., Kao C.Y., Sapiro G. The development of gyrification in childhood and adolescence. Brain Cogn. 2010 Feb; 72(1): 36-45. Epub 2009 Nov 25.
31. Zeanah C.H., Egger H.L., Smyke A.T., Nelson C.A., Fox N.A., Marshall P.J., Guthrie D. Institutional rearing and psychiatric disorders in Romanian preschool children. Am J Psychiatry. 2009 Jul; 166(7): 777-85. Epub 2009 Jun.

Il cervello dell'adolescente

B.J. Casey [1]*
Sarah Getza [1]
Adriana Galvan [2]

[1] Sackler Institute, Weill Medical College of Cornell University, I300 York Avenue, Box 140, New York, NY 10021, USA
[2] Department of Psychology, UCLA, Losangeles, CA, USA

Titolo originale:
The Adolescent brain, National Institutes of Health, 2008

Traduzione a cura di:
Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

SOMMARIO

L'adolescenza è un periodo evolutivo caratterizzato da decisioni e azioni subottimali che danno origine ad una maggiore incidenza di lesioni e violenze involontarie, abuso di alcol e droga, maternità indesiderate e malattie a trasmissione sessuale. Le tradizionali spiegazioni neurobiologiche e cognitive del comportamento adolescenziale non sono state in grado di fornire alcuna giustificazione per i cambiamenti non lineari del comportamento, rispetto all'infanzia e all'età adulta. La presente analisi intende fornire una concettualizzazione biologicamente plausibile dei meccanismi neurali sottostanti i suddetti cambiamenti non lineari del comportamento, come una reattività accentuata agli incentivi mentre il controllo degli impulsi è ancora relativamente immaturo durante tale periodo. I recenti studi di imaging sugli umani e gli studi sugli animali forniscono una base biologica per questo punto di vista, suggerendo uno sviluppo differenziale dei sistemi limbici di ricompensa rispetto ai sistemi di controllo top-down durante l'adolescenza rispetto all'infanzia e all'età adulta. Questo pattern evolutivo potrebbe essere acuito negli adolescenti con una predisposizione all'assunzione dei rischi, incrementando così il rischio di esiti insoddisfacenti.

Secondo il National Center for Health Statistics, ogni anno negli Stati Uniti si verificano più di 13,000 decessi di adolescenti. Circa il 70% di questi decessi sono la conseguenza di incidenti d'auto, lesioni involontarie, omicidio e suicidio (Eaton et al., 2006). I risultati del 2005 National Youth Risk Behavior Survey (YRBS) rivelano che gli adolescenti mettono in atto comportamenti che aumentano le loro probabilità di decesso o infortunio guidando veicoli dopo avere consumato alcolici o senza le apposite cinture di sicurezza, maneggiando armi, utilizzando sostanze illegali e facendo sesso non protetto con conseguenti maternità indesiderate e malattie a trasmissione sessuale, compresa l'infezione HIV (Eaton et al., 2006). Tali statistiche sottolineano l'importanza di comprendere le azioni e le scelte rischiose degli adolescenti.

Diverse ipotesi cognitive e neurobiologiche sono state avanzate al fine di spiegare perché gli adolescenti adottano un comportamento di scelta subottimale. In un'analisi recente della documentazione sullo sviluppo del cervello adolescenziale, Yurgelun-Todd (2007) suggeriscono che, durante gli anni dell'adolescenza, lo sviluppo cognitivo è associato ad una efficienza progressivamente maggiore delle capacità di controllo. Tale efficienza viene descritta come dipendente dalla maturazione della corteccia prefrontale, come dimostrato dall'incremento dell'attività all'interno delle regioni focali prefrontali (Rubia et al., 2000; Tamm, Menon, & Reiss, 2002) e dalla ridotta attività nelle regioni irrilevanti del cervello (Brown et al., 2005; Durston et al., 2006).

Questo pattern generale di un migliore controllo cognitivo con la maturazione della corteccia prefrontale, suggerisce un incremento lineare nello sviluppo dall'infanzia all'età adulta. Eppure le scelte e le azioni subottimali osser-

vate durante l'adolescenza rappresentano un cambiamento non lineare del comportamento distinto dall'infanzia e dall'età adulta, come dimostrato dal National Center for Health Statistics per quanto riguarda il comportamento adolescenziale e la mortalità. Se il controllo cognitivo ed una corteccia prefrontale immatura fossero in effetti la base per il comportamento di scelta subottimale, in tal caso i bambini dovrebbero essere notevolmente simili agli adolescenti o anche peggio, dato il minor sviluppo della corteccia prefrontale e delle capacità cognitive. Pertanto, la sola funzione immatura della corteccia prefrontale non basta a spiegare il comportamento adolescenziale.

Una concettualizzazione precisa dei cambiamenti cognitivi e neurobiologici durante l'adolescenza dovrà considerare tale periodo come una fase di sviluppo transitoria (Spear, 2000), anziché come una singola fotografia nel tempo (Casey, Tottenham, Liston, & Durston, 2005). In altre parole, per comprendere questo periodo evolutivo, sono necessari passaggi dentro e fuori l'adolescenza allo scopo di individuare attributi distinti di questa fase evolutiva. La determinazione di traiettorie evolutive per i processi cognitivi e neurali è essenziale al fine di caratterizzare tali passaggi e limitare le interpretazioni sui cambiamenti di comportamento durante tale periodo. A livello cognitivo o comportamentale, gli adolescenti vengono descritti come impulsivi (i.e., senza controllo cognitivo) e assuntori del rischio, i due concetti utilizzati come sinonimi e senza alcun riguardo per le traiettorie evolutive distinte di ciascun tipo di comportamento. A livello neurobiologico, l'imaging sulll'uomo e gli studi sugli animali suggeriscono basi neurologiche e traiettorie evolutive distinte per i sistemi neurali che sottostanno questi concetti separati di controllo dell'impulso e decisioni rischiose.

Abbiamo messo a punto un modello neurobiologico di sviluppo adolescenziale all'interno di tale struttura basato sui modelli di roditori (Laviola, Adriani, Terranova, & Gerra, 1999; Spear, 2000) e su recenti studi di imaging dell'adolescenza (Ernst et al., 2005; Galvan, Hare, Voss, Glover, & Casey, 2007; Galvan et al., 2006). La

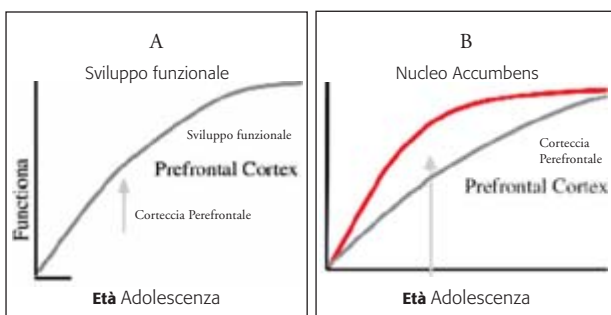



Figura 1.
È stato suggerito che la spiegazione tradizionale del comportamento adolescenziale sia dovuto allo sviluppo protratto della corteccia prefrontale (A). Il nostro modello tiene conto dello sviluppo della corteccia prefrontale insieme alle regioni limbiche subcorticali (e.g., nucleo accumbens) le quali sono ritenute essere coinvolte nelle scelte e nelle azioni rischiose (B).

Fig. 1 qui sotto illustra questo modello. A sinistra troviamo la caratterizzazione tradizionale dell'adolescenza riferita quasi esclusivamente all'immaturità della corteccia prefrontale. A destra, invece, il modello neurobiologico da noi proposto che illustra come le aree prefrontali di controllo top-down e subcorticali limbiche vanno considerate congiuntamente. La figura illustra traiettorie evolutive diverse per tali sistemi, con il sistema limbico che si sviluppa prima delle regioni di controllo prefrontali. Secondo tale modello, l'individuo viene influenzato maggiormente dal sistema limbico funzionalmente maturo durante l'adolescenza (i.e., squilibrio del controllo limbico rispetto alle aree prefrontali), in confronto ai bambini, nei quali entrambi i sistemi (i.e., limbico e prefrontale) sono entrambi in fase di sviluppo; e in confronto agli adulti, che presentano sistemi completamente maturi. Tale prospettiva fornisce una base per i cambiamenti non lineari di comportamento durante lo sviluppo, a causa di una precoce maturazione del sistema limbico rispetto alle aree prefrontali di controllo top-down meno mature. Con lo sviluppo e l'esperienza, la connettività funzionale tra queste regioni fornisce un meccanismo per il controllo top-down di tali regioni (Hare, Voss, Glover, & Casey, 2007a). Inoltre, il modello concilia la contraddizione tra comportamento a rischio durante l'adolescenza e l'astuta osservazione da parte di Reyna e Farley (2006) che gli adolescenti sono in grado di ragionare e comprendere i rischi dei comportamenti da loro attuati. Secondo il nostro modello, in situazioni emotivamente salienti, il sistema limbico avrà la meglio sui sistemi di controllo a causa della sua maturità rispetto al le aree prefrontali. Le prove di tale modello derivanti dagli studi di imaging e comportamentali nell'uomo sono fornite nel contesto di azioni in contesti emotivi e di ricompensa (Galvan et al., 2006, 2007; Hare, Voss, Glover, & Casey, 2007b; Hare et al., 2007a). Inoltre, nel presente studio verranno considerate ipotesi sul perché il cervello potrebbe svilupparsi in tale modo e perché alcuni adolescenti sono a maggiore rischio di decisioni subottimali che portano ad esiti più insoddisfacenti a lungo termine (Galvan et al., 2007; Hare et al., 2007b).

SVILUPPO DEL COMPORTAMENTO ORIENTATO ALL'OBIETTIVO

Un fondamento dello sviluppo cognitivo è la capacità di sopprimere pensieri e azioni inappropriati a favore di pensieri e azioni orientati all'obiettivo, specialmente in presenza di incentivi attraenti (Casey, Galvan, & Hare, 2005; Casey et al., 2000b; Casey, Thomas, David-son, Kunz, & Franzen, 2002a; Casey, Tottenham, & Fossella, 2002b). Diversi studi classici sullo sviluppo hanno dimostrato che tale capacità si sviluppa durante l'infanzia e l'adolescenza (Case, 1972; Flavell, Feach, & Chinsky, 1966; Keating & Bobbitt, 1978; Pascual-Leone, 1970). Nume-

rosi teorici hanno sostenuto che lo sviluppo cognitivo è dovuto ad una maggiore rapidità ed efficienza di elaborazione e non ad un aumento della capacità mentale (e.g., Bjorkland, 1985; Bjorkland, 1987; Case, 1985). Altri teorici hanno aggiunto il concetto di processi "inibitori" nel loro resoconto dello sviluppo cognitivo (Harnishfeger & Bjorkland, 1993). Secondo questa spiegazione, la cognizione immatura è caratterizzata dalla vulnerabilità all'interferenza da parte di stimoli in competizione che devono essere soppressi (e.g., Brainerd & Reyna, 1993; Casey, Thomas, Davidson, Kunz, & Franzen, 2002a; Dempster, 1993; Diamond, 1985; Munakata & Yerys, 2001). Pertanto, il comportamento orientato all'obiettivo richiede il controllo degli impulsi o il ritardo della gratificazione al fine di ottimizzare gli esiti, e tale capacità sembrerebbe maturare durante l'infanzia e l'adolescenza.

Il comportamento adolescenziale è stato descritto come impulsivo e rischioso, i due termini utilizzati quasi come sinonimi, sebbene questi due concetti siano basati su due diversi processi cognitivi e neurali, suggerendo concetti diversi con traiettorie evolutive diverse. Nello specifico, un'analisi della documentazione pubblicata suggerisce che l'impulsività diminuisce con l'età durante l'infanzia e l'adolescenza (Casey et al., 2002a; Casey, Galvan et al., 2005; Galvan et al., 2007) ed è associata allo sviluppo protratto della corteccia prefrontale (Casey, Galvan et al., 2005), anche se vi sono differenze nella misura in cui un dato individuo è impulsivo o meno, indipendentemente dall'età.

In contrasto con il controllo cognitivo/impulso, l'assunzione del rischio sembrerebbe aumentare durante l'adolescenza rispetto all'infanzia e all'età adulta, ed è associata ai sistemi subcorticali noti per essere coinvolti nella valutazione delle ricompense. Gli studi di imaging sull'uomo che saranno analizzati suggeriscono un aumento dell'attivazione subcorticale (e.g., nucleo accumbens) nel momento in cui si fanno scelte rischiose (Kuhnen & Knutson, 2005; Matthews & et al., 2004; Montague & Berns, 2002) che è maggiore negli adolescenti, rispetto ai bambini e agli adulti (Ernst et al., 2005; Galvan et al., 2006). Tali conclusioni suggeriscono traiettorie diverse per comportamenti basati sulla ricompensa o sull'incentivo, con uno sviluppo più precoce di questi sistemi rispetto ai sistemi di controllo che mostrano un corso evolutivo protratto e lineare, in termini di scartare scelte ed azioni inappropriate a favore di quelle orientate all'obiettivo.

PROVE DAGLI STUDI DI NEUROIMAGING SULLO SVILUPPO DEL CERVELLO UMANO

Recenti indagini sullo sviluppo del cervello adolescenziale si sono basate sui progressi nel campo di metodologie di imaging facilmente utilizzabili con gruppi di persone in fase di sviluppo. Tali tecniche si basano su metodi di imaging a risonanza magnetica (MRI) (vedi Fig. 2) e comprendono: MRI strutturale, utilizzato per misurare la dimensione e la forma delle strutture; MRI funzionale, utilizzato per misurare pattern di attività cerebrale; e imaging del tensore di diffusione (DTI) il quale è utilizzato per indicizzare la connettività di tratti di fibre di materia bianca. Le prove del nostro modello evolutivo di competizione tra le regioni corticali e subcorticali sono supportate da una immatura connettività strutturale e funzionale misurata con DTI e fMRI.

Studi di MRI sullo sviluppo del cervello umano

Diversi studi hanno utilizzato l'MRI strutturale per mappare il corso anatomico del normale sviluppo cerebrale (vedi analisi a cura di Durston et al., 2001). Sebbene già all'età di sei anni la dimensione totale del cervello sia circa il 90% della sua dimensione adulta, i sub-componenti di materia grigia e bianca del cervello continuano a subire cambiamenti dinamici durante l'adolescenza. Dati provenienti da recenti studi longitudinali di MRI indicano che il volume della materia grigia ha un pattern a forma di U invertita, con una maggiore variazione regionale rispetto alla materia bianca (Giedd, 2004; Gogtay et al., 2004; Sowell et al, 2003; Sowell, Thompson, & Toga, 2004). In generale, le regioni che controllano le funzioni primarie, quali i sistemi motori e sensoriali, ma-

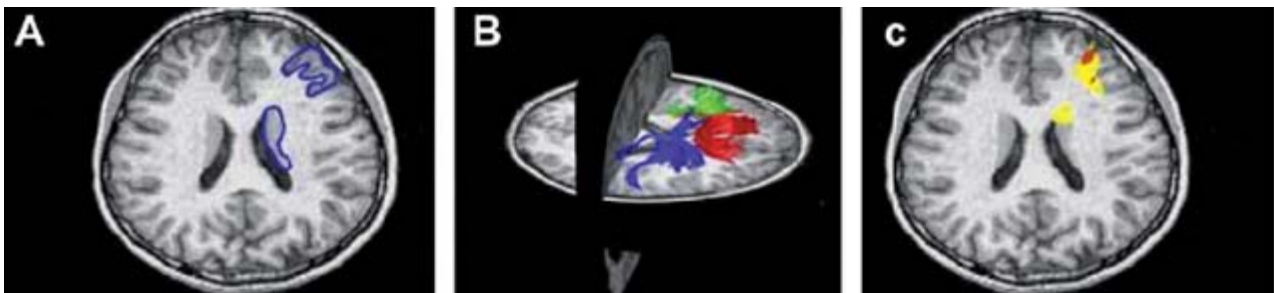



Figura 2.
I metodi più comuni di risonanza magnetica utilizzati nello studio dello sviluppo umano sono illustrati sopra. L'imaging a risonanza magnetica strutturale (MRI) per produrre immagini strutturali del cervello utili per gli studi morfometrici ed anatomici (A), l'imaging del tensore di diffusione (DTI) misura la mielinizzazione e la direzionalità dei tratti di fibra tra le strutture anatomiche (B), e l'MRI funzionale (fMRI), il quale misura pattern di attività cerebrali all'interno di tali strutture (C). Adattato da Casey, Galvan et al., 2005; Casey, Tottenham et al., 2005.

turano prima, mentre le aree associaziative di ordine più elevato, che integrano le funzioni primarie, maturano successivamente (Gogtay et al., 2004; Sowell, Thompson, & Toga, 2004). Ad esempio, studi che utilizzano misure basate sulla MRI dimostrano che la perdita di materia grigia corticale avviene prima nelle aree primarie sensoriali-motorie e più tardi nella corteccia temporale laterale e in quella prefrontale dorsolaterale (Gogtay et al., 2004). Questo pattern è compatibile con gli studi postmortem su umani e primati, i quali rivelano che la corteccia prefrontale è una delle ultime regioni del cervello a maturare (Bourgeois, Goldman-Rakic, & Rakic, 1994; Huttenlocher, 1979). Rispetto alla materia grigia, il volume di materia bianca aumenta in modo approssimativamente lineare durante l'età evolutiva fino all'età adulta (Gogtay et al., 2004). Questi cambiamenti riflettono presumibilmente la mielinizzazione in corso degli assoni da parte degli oligodendrociti, ottimizzando la conduzione e la comunicazione neuronale.

Sebbene sia stata prestata minore attenzione alle regioni subcorticali nell'esaminare i cambiamenti strutturali, alcuni dei cambiamenti più significativi che si verificano nel cervello durante lo sviluppo sono osservati in queste regioni, in particolare nei gangli basali (Sowell et al., 1999, vedi Fig. 3), specialmente nei maschi (Giedd et al., 1996). I cambiamenti evolutivi del volume strutturale all'interno dei gangli basali e delle regioni prefrontali sono interessanti alla luce dei noti processi evolutivi (e.g., arborizzazione dendritica, morte cellulare, potatura sinaptica, mielinizzazione) che si verificano durante l'infanzia e l'adolescenza. Questi processi permettono una messa a punto e un rafforzamento delle connessioni tra le regioni subcorticali e prefrontali, con uno sviluppo e apprendimento che potrebbe coincidere con un maggiore controllo cognitivo. Come si relazionano questi cambiamenti strutturali ai cambiamenti cognitivi? Diversi studi hanno collegato la maturazione del lobo frontale e le funzioni cognitive utilizzando misure neuropsicologiche e cognitive (e.g., Sowell et al., 2003). Nello specifico, sono state evidenziate associazioni tra il volume delle aree dei gangli basali e quello della corteccia prefrontale basate sulla MRI e su misure del controllo cognitivo (i.e., capacità di scartare una riposta inappropriata a favore di un'altra oppure di sopprimere l'attenzione verso uno stimolo irrilevante a favore di uno stimolo rilevante (Casey, Trainor et al., 1997). Queste conclusioni suggeriscono che i cambiamenti a luvello cognitivo si riflettono nei cambiamenti cerebrali strutturali e sottolineano l'importanza dello sviluppo subcorticale (gangli basali) nonché di quello corticale (e.g., corteccia prefrontale).

Figura 3.
Illustrazione delle regioni del cervello che mostrano i cambiamenti strutturali più rilevanti durante la prima e l'ultima fase dell'adolescenza (da Sowell et al., 1999).

Studi DTI dello sviluppo del cervello umano

Gli studi morfometrici basati su MRI analizzati suggeriscono che le connessioni corticali vengono perfezionate eliminando l'eccesso di sinapsi e rafforzando le connessioni rilevanti con lo sviluppo e l'esperienza. I recenti progressi nella tecnologia MRI, quali il DTI, forniscono un potenziale strumento per esaminare con maggiore dettaglio il ruolo di tratti specifici di materia bianca in relazione allo sviluppo cerebrale e al comportamento. Gli studi di neuroimaging che hanno associato lo sviluppo dei tratti di fibra a miglioramenti nelle capacità cognitive sono significativi per il presente articolo. Nello specifico, sono state dimostrate associazioni tra le misure dello sviluppo della materia bianca nell'area prefrontale basate su DTI e il controllo cognitivo nei bambini. In uno studio, lo sviluppo di tale capacità è stato positivamente correlato ai tracciati di fibre prefrontali-parietali (Nagy, Westerberg, & Klingberg, 2004); tale risultato è compatibile con gli studi di neuroimaging funzionale che mostrano un coinvolgimento diverso di queste regioni nei bambini rispetto agli adulti.

Utilizzando un simile approccio, Liston et al. (2005) hanno dimostrato che i tratti di materia bianca tra i gangli prefrontali-basali e tratti di fibra posteriori continuano a svilupparsi durante l'infanzia fino all'età adulta, ma solo i tratti tra la corteccia prefrontale e i gangli basali sono correlati al controllo di impulsi, come misurato attraverso prestazioni in un compito go/no-go. I tratti di fibre prefrontali erano definiti da regioni di interesse identificate in uno studio con fMRI utilizzando lo stesso compito.

In entrambi gli studi evolutivi con DTI, le misure dei tratti di fibre erano correlate allo sviluppo, ma la specificità dei tratti di fibre correlati con le prestazioni cognitive è stata dimostrata disassociando il tratto specifico (Liston et al., 2005) o la capacità cognitiva (Nagy et al., 2004). Questi risultati sottolineano l'importanza di esa-

minare non solo i cambiamenti regionali ma anche quelli dei circuiti quando si fanno affermazioni sui cambiamenti che dipendono dall'età nei substrati neurali dello sviluppo cognitivo.

Studi funzionali di MRI dello sviluppo cerebrale e comportamentale

Sebbene i cambiamenti strutturali misurati con MRI e DTI siano stati associati ai cambiamenti di comportamento durante lo sviluppo, un approccio più diretto per esaminare l'associazione struttura-funzione consiste nel misurare cambiamenti nel cervello e nel comportamento in contemporanea, attraverso la fMRI. La capacità di misurare cambiamenti funzionali nel cervello in fase di sviluppo tramite MRI offre un potenziale significativo per quanto riguarda il campo dello studio dello sviluppo. Nel presente articolo, l'fMRI fornisce un metodo per limitare le interpretazioni del comportamento adolescenziale. Come menzionato in precedenza, si ritiene che lo sviluppo della corteccia prefrontale svolga un ruolo importante nella maturazione di capacità cognitive superiori come la capacità di prendere decisioni e il controllo cognitivo (Casey, Tottenham, & Fossella 2002b; Casey, Trainor et al., 1997). Sono stati utilizzati molti paradigmi, unitamente alla fMRI, al fine di approfondire la base neurobiologica di tali capacità, come compiti con flanker, Stroop e go/no-go (Casey, Castellanos et al., 1997; Casey, Giedd, & Thomas, 2000a; Durston et al., 2003). Insieme, questi studi dimostrano che i bambini reclutano distinte, ma spesso più ampie e più diffuse regioni prefrontali nello svolgimento di tali compiti rispetto agli adulti. Il pattern di attività delle regioni cerebrali che sono centrali nello svolgimento di tali compiti (i.e., correlate alle prestazioni cognitive) si focalizzano o perfezionano con l'età, mentre l'attività delle regioni non correlate allo svolgimento di compiti diminuisce con l'età. Questo pattern è stato osservato sia in studi trasversali (Brown et al., 2005) che longitudinali (Durston et al., 2006) e in diversi paradigmi. Sebbene gli studi di neuroimaging non siano in grado di caratterizzare in modo definitivo il meccanismo di tali cambiamenti evolutivi (e.g., arborizzazione dendritica, potatura sinaptica), i risultati riflettono lo sviluppo e il miglioramento, di proiezioni verso e da regioni cerebrali attivate con la maturazione, e suggeriscono che tali cambiamenti avvengono lungo un periodo di tempo prolungato (Brown et al., 2005; Bunge, Dudukovic, Thomason, Vaidya, & Gabrieli, 2002; Casey, Trainor et al., 1997; Casey et al., 2002a; Crone, Donohue, Honomichl, Wendelken, & Bunge, 2006; Luna et al., 2001; Moses et al., 2002; Schlaggar et al., 2002; Tamm et al., 2002; Thomas et al., 2004; Turkeltaub, Gareau, Flowers, Zeffiro, & Eden, 2003).

Come può questa metodologia dirci se agli adolescenti manca in effetti un controllo cognitivo sufficiente (impulsivi) oppure sono portati a correre rischi in termini di scelte e azioni? Il controllo degli impulsi misurato attraverso compiti *go/nogo* dimostrano un pattern lineare di sviluppo per tutta l'infanzia e adolescenza, come descritto sopra. Tuttavia, recenti studi di neuroimaging hanno iniziato ad esaminare l'elaborazione relativa la ricompensa caratteristica dell'assunzione del rischio negli adolescenti (Bjork et al., 2004; Ernst et al., 2005; May et al., 2004). Questi studi si sono concentrati principalmente sulla regione del nucleo accumbens, una parte dei gangli basali coinvolta nel predire la ricompensa, invece di considerare lo sviluppo di tale regione insieme alle regioni di controllo top-down (corteccia prefrontale). Anche se in uno studio recente è stata dimostrata un'attività prefrontale ventrale inferiore rispetto agli adulti durante un compito decisionale di natura economica sul comportamento di assunzione del rischio (Eshel, Nelson, Blair, Pine, & Ernst, 2007).

Nel complesso, pochi studi hanno analizzato come lo sviluppo dei circuiti per la ricompensa nelle regioni subcorticali (e.g., nucleo accumbens) cambi in concomitanza con lo sviluppo delle regioni prefrontali corticali. Inoltre, rimane ancora relativamente ignoto come questi cambiamenti neurali coincidono con comportamenti di ricerca della ricompensa, impulsività e assunzione del rischio. Il nostro modello neurobiologico propone che la combinazione di una reattività accentuata alle ricompense e immaturità delle aree di controllo del comportamento potrebbe influenzare gli adolescenti nel cercare vantaggi immediati rispetto a quelli a lungo termine, forse anche spiegando il loro comportamento più impulsivo e rischioso nel prendere decisioni. Seguire lo sviluppo subcorticale (e.g., nucleo accumbens) e corticale (e.g., prefrontale) del processo decisionale durante l'infanzia e l'età adulta fornisce limitazioni aggiuntive in merito al fatto che i cambiamenti evidenziati durante l'adolescenza siano o meno specifici a questo periodo evolutivo, oppure se gli stessi riflettono la maturazione che si verifica gradualmente secondo un pattern abbastanza lineare dall'infanzia all'età adulta.

Le prove empiriche fornite da un recente studio di fMRI aiutano a convalidare il modello neurobiologico da noi proposto e adottano un approccio "transitorio" alla comprensione dell'adolescenza esaminando i cambiamenti prima e dopo il periodo adolescenziale. In questo studio (Galvan et al., 2006), abbiamo esaminato risposte comportamentali e neurali alle manipolazioni delle ricompense durante lo sviluppo, concentrandoci sulle regioni del cervello coinvolte nel comportamento e apprendimento relativo alle ricompense negli studi di imaging di animali (Hikosaka & Watanabe, 2000; Pecina, Cagniard, Berridge, Aldridge, & Zhuang, 2003; Schultz, 2006) e di adulti (e.g., Knutson, Adams, Fong, & Hommer, 2001; O,Doherty, Kringelbach, Rolls, Hornak, Andrews, 2001; Zald et al., 2004) e negli studi sulla tossicodipendenza (Hyman & Malenka, 2001; Volkow & Li, 2004). In base ai modelli sui roditori (Laviola et al.,

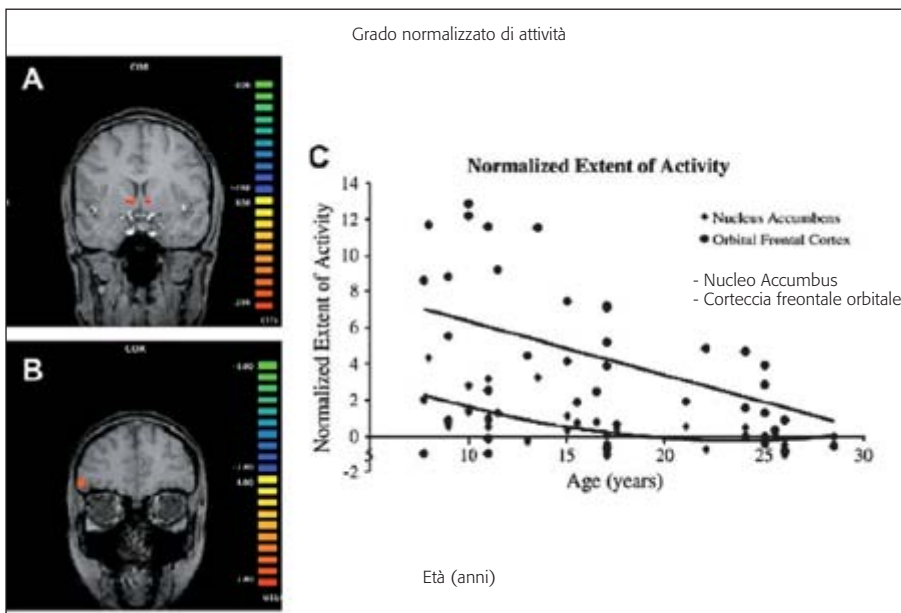



Figura 4.
Localizzazione di attività in anticipazione dell'esito di ricompensa nel nucleo accumbens (A) e nella corteccia frontale orbitale (B). Il grado di attività in queste regioni viene mappato come funzione dell'età, per ogni soggetto che dimostra uno sviluppo protratto della corteccia frontale orbitale rispetto al nucleo accumbens (C; da Galvan et al., 2006).

1999; Spear, 2000) e a precedenti studi di imaging (Ernst et al., 2005), abbiamo ipotizzato che, rispetto ai bambini e gli adulti, gli adolescenti avrebbero dimostrato un'attivazione maggiore del nucleo accumbens, in concomitanza ad un reclutamento meno maturo delle regioni prefrontali di controllo top-down. Gli studi recenti che dimostrano una connettività funzionale ritardata tra queste regioni subcorticali limbiche e quelle prefrontali negli adolescenti rispetto agli adulti forniscono una spiegazione per la mancanza di controllo top-down di queste regioni (Hare et al., 2007a).

Le nostre conclusioni sono coerenti con gli studi sui modelli di roditori (Laviola, Macri, Morley-Fletcher, & Adriani, 2003) e con precedenti studi di imaging (Ernst et al., 2005) suggerendo un'attività accentuata del nucleo accumbens alle ricompense durante l'adolescenza. Infatti, rispetto ai bambini ed agli adulti, gli adolescenti hanno mostrato una risposta maggiore del nucleo accumbens nel momento di attesa della ricompensa. Tuttavia, sia i bambini sia gli adolescenti hanno dimostrato una risposta meno matura nelle regioni di controllo prefrontali in confronto agli adulti. Queste conclusioni suggeriscono che ci potrebbero essere traiettorie evolutive diverse per tali ragioni alla base dell'aumento nell'attività del nucleo accumbens, rispetto ai bambini o agli adulti, le quali a loro volta sono correlate ai comportamenti maggiormente impulsivi e rischiosi osservati durante questo periodo evolutivo (vedi Fig. 4).

Il differente coinvolgimento delle regioni prefrontali e subcorticali è stato segnalato in diversi studi evolutivi di fMRI (Casey et al., 2002b; Monk et al., 2003; Thomas et al., 2004). Normalmente, queste conclusioni sono state interpretate in termini di regioni prefrontali immature anziché di uno squilibrio tra lo sviluppo delle regioni prefrontali e subcorticali. Visto le prove disponibili che mostrano come le regioni prefrontali guidino le azioni appropriate in contesti diversi (Miller & Cohen, 2001) un'attività prefrontale immatura potrebbe ostacolare una corretta stima di esiti futuri e valutazione delle scelte rischiose, e pertanto potrebbe avere un minore impatto sulla valutazione delle ricompense in confronto al nucleo accumbens. Questo pattern è compatibile con la ricerca precedente che dimostra un'attività subcorticale elevata rispetto a quella corticale quando le decisioni sono influenzate da guadagni immediati anziché a lungo termine (McClure, Laibson, Loewenstein, & Cohen, 2004). Inoltre, grazie al fMRI è stato dimostrato che l'attività del nucleo accumbens è correlata positivamente con i successivi comportamenti di assunzione del rischio (Kuhnen & Knutson, 2005). Durante l'adolescenza, rispetto all'infanzia e all'età adulta, la corteccia prefrontale ventrale, che è ancora immatura, potrebbe fornire un controllo top-down insufficiente delle regioni di elaborazione della ricompensa fortemente attivate (e.g., nucleo accumbens), risultante in una minore influenza dei sistemi prefrontali (corteccia orbitofrontale) rispetto al nucleo accumbens nella valutazione delle ricompense.

PERCHÉ IL CERVELLO SAREBBE PROGRAMMATO PER SVILUPPARSI IN QUESTO MODO?

L'adolescenza è il periodo di transizione tra l'infanzia e l'età adulta che spesso si verifica in concomitanza con la pubertà, la quale segna l'inizio della maturazione sessuale (Graber & Brooks-Gunn, 1998) ed è definibile da marcatori biologici. È possibile descrivere l'adolescenza come una transizione progressiva verso l'età adulta con un corso temporale ontogenetico nebuloso (Spear, 2000). Parlando in termini evolutivi, l'adolescenza è il periodo durante il quale si acquisiscono le competenze di autonomia al fine di accrescere il proprio successo al momento della separazione dall'ambiente protettivo della famiglia, ma anche durante il quale vi sono maggiori

probabilità di circostanze dannose (e.g., lesioni, depressione, ansia, consumo di droga e tossicodipendenza (Kelley, Schochet, & Landry, 2004). I comportamenti orientati alla ricerca dell'indipendenza sono comuni in tutte le specie, manifestati in un aumento delle interazioni sociali rivolte ai pari e nell'intensificazione di comportamenti orientati alla ricerca di novità e all'assunzione del rischio. I fattori psicosociali hanno un impatto sulla propensione degli adolescenti al comportamento rischioso. Tuttavia, tale comportamento è il risultato di uno squilibrio alimentato biologicamente tra una maggiore ricerca di novità e sensazioni in concomitanza ad una "competenza di auto-controllo" immatura (Steinberg, 2004). I nostri dati neurobiologici suggeriscono che ciò avviene a causa dello sviluppo differenziale di questi due sistemi (limbico e di controllo).

Le congetture suggerirebbero che tale pattern di sviluppo sia una caratteristica evolutiva. È necessario attuare un comportamento ad alto rischio quando si lascia la propria famiglia e villaggio al fine di trovare un compagno e assumere rischi nello stesso momento in cui gli ormoni spingono gli adolescenti a cercare partner sessuali. Nella società odierna, dove l'adolescenza può prolungarsi a tempo indeterminato, con figli che abitano con i genitori e finanziariamente dipendenti dagli stessi e che scelgono i propri compagni più avanti nella vita, è possibile considerare questa evoluzione inappropriata.

Vi sono prove attraverso le specie di un'accentuata ricerca di novità e assunzione del rischio durante gli anni adolescenziali. Andare alla ricerca dei propri pari e discutere con i genitori, il che contribuisce ad allontanare l'adolescente dal territorio di casa ai fini dell'accoppiamento, è osservato in altre specie, quali i roditori, i primati non umani e in alcuni uccelli (Spear, 2000). Rispetto agli adulti, i ratti periadolescenti mostrano un incremento nei comportamenti mirati alla ricerca di novità in un paradigma di novità a libera scelta (Laviola et al., 1999). Le prove neurochimiche indicano che, nel cervello adolescenziale, l'equilibrio tra i sistemi di dopamina subcorticali e corticali inizia a spostarsi verso livelli maggiori di dopamina corticale durante l'adolescenza (Spear, 2000). Un simile protratto snervamento dopaminergico durante l'adolescenza è stato dimostrato anche nella corteccia prefrontale dei primati non umani (Rosenberg & Lewis, 1995). Pertanto, questo apparente aumento nell'assunzione del rischio sembrerebbe verificarsi trasversalmente alle specie ed avere importanti scopi adattativi.

PREDISPOSIZIONI BIOLOGICHE, SVILUPPO E RISCHIO

Nel campo della psicologia, le differenze individuali nel controllo degli impulsi e nell'assunzione dei rischi sono state riconosciute da tempo (Benthin, Slovic, & Severson, 1993). Forse uno degli esempi classici delle differenze individuali segnalate in queste abilità, fornito dalla letteratura della psicologia sociale, cognitiva ed evolutiva, è il ritardo della gratificazione (Mischel, Shoda, & Rodriguez, 1989). Il ritardo della gratificazione viene normalmente valutato nei bambini dai 3 ai 4 anni. Al bambino viene chiesto se preferisce una ricompensa piccola (un biscotto) oppure una ricompensa grande (due biscotti). Il bambino viene poi informato che lo sperimentatore si assenterà dalla stanza per preparare le attività successive e spiega al bambino che se rimane nella propria sedia e non mangia alcun biscotto, riceverà la ricompensa grande. Se il bambino decide di non aspettare oppure non può aspettare, dovrà suonare un campanello per chiamare lo sperimentatore e così ricevere la ricompensa più piccola. Una volta chiarito che il bambino comprende il compito, viene fatto sedere al tavolo con le due ricompense e il campanello. Le distrazioni nella stanza sono minimizzate, senza alcun giocattolo, libro o disegno. Lo sperimentatore torna dopo 15 minuti o se il bambino suona il campanello, mangia le ricompense, o mostra qualsiasi segno di angoscia. Mischel dimostrò che i bambini si comportano tipicamente in uno dei due modi: (1) suonano il campanello quasi subito per poter ricevere il biscotto, il che significa che ricevono solo un biscotto; oppure (2) aspettano e ottimizzano il guadagno, e ricevono entrambi i biscotti. Questa osservazione suggerisce che alcuni individui mostrano una maggiore capacità rispetto ad altri nel controllare i propri impulsi di fronte ad incentivi estremamente attraenti; tale tendenza è rilevabile nel periodo della prima infanzia (Mischel et al., 1989) e sembrerebbe permanere durante l'intera adolescenza e nella prima parte dell'età adulta (Eigsti et al., 2006).

Quale potrebbe essere la spiegazione per le differenze individuali nel comportamento e nell'assunzione ottimale di decisioni? Alcuni teorici hanno ipotizzato che il circuito mesolimbico dopaminergico, implicato nell'elaborazione della ricompensa, è alla base del comportamento rischioso.

Le differenze individuali in questo circuito, quali le varianti alleliche nei geni relativi alla dopamina, risultanti in un eccesso o in una insufficienza di dopamina nelle regioni subcorticali, potrebbero essere relative alla propensione a comportamenti rischiosi (O'Doherty, 2004). È stato dimostrato che l'attività del nucleo accumbens aumenti immediatamente prima di fare scelte rischiose in paradigmi di rischio monetario (Kuhnen & Knutson, 2005; Matthews et al., 2004; Montague & Berns, 2002) e, come descritto in precedenza, gli adolescenti mostrano un'attività esasperata del nucleo accumbens agli esiti di ricompensa rispetto ai bambini o agli adulti (Ernst et al., 2005; Galvan et al., 2006). Collettivamente, questi dati suggeriscono che gli adolescenti potrebbero essere più inclini alle scelte rischiose come gruppo (Gardener & Steinberg, 2005), ma che alcuni adolescenti saranno più inclini di altri a comportamenti rischiosi, mettendoli ad un rischio potenzialmente più

elevato di esiti negativi. Pertanto, è importante considerare la variabilità individuale quando si esaminano rapporti complessi tra cervello-comportamento relativi all'elaborazione di ricompense e all'assunzione del rischio nelle popolazioni in fase di sviluppo.

Al fine di indagare le differenze individuali nel comportamento relativo l'assunzione del rischio, Galvan et al. (2007) hanno esaminato di recente l'associazione tra l'attività nel circuito neurale correlato alla ricompensa durante l'anticipazione di una ricompensa monetaria significativa e le misure dei tratti di personalità dell'assunzione del rischio e dell'impulsività durante l'adolescenza. Imaging a risonanza magnetica funzionale e scale di valutazione auto-somministrate anonime del comportamento rischioso, percezione del rischio ed impulsività sono state acquisiti in individui con età da 7 a 29 anni. È stata osservata un'associazione positiva tra l'attività del nucleo accumbens e la probabilità di avere comportamenti rischiosi durante lo sviluppo. Questa attività variava in funzione delle valutazioni da parte dell'individuo di conseguenze negative o positive attese di tale comportamento. I soggetti che percepivano i comportamenti rischiosi come comportamenti che portavano a conseguenze negative attivavano in misura inferiore il nucleo accumbens alla ricompensa. Questa associazione era più evidente nella maggiore parte dei bambini, in quanto gli adulti valutavano le conseguenze di tale comportamento come possibili. Le valutazioni dell'impulsività non erano associate all'attività nel nucleo accumbens bensì con l'età. Queste conclusioni suggeriscono che, durante l'adolescenza, alcuni individui sono più inclini ad avere comportamenti rischiosi a causa di cambiamenti evolutivi in concerto ad una variabilità nella predisposizione di un determinato

Figura 5.

Gli adolescenti mostrano un'attività accentuata del nucleo accumbens rispetto ai bambini ed agli adulti (A). L'attività del nucleo accumbens è stata positivamente associata ad auto-valutazioni in merito alla probabilità di partecipare a comportamenti rischiosi (B) e negativamente correlata ad auto-valutazioni in merito alla probabilità di conseguenze negative di tali comportamenti (C; da Galvan et al., 2007).

individuo a comportamenti rischiosi, anziché a causa di semplici cambiamenti nell'impulsività (vedi Fig. 5).

Il comportamento adolescenziale è stato ripetutamente caratterizzato come impulsivo e rischioso (Steinberg, 2004,2007), eppure la presente analisi della letteratura di imaging suggerisce substrati neurobiologici diversi e traiettorie evolutive diverse per tali comportamenti. Nello specifico, l'impulsività è associata ad uno sviluppo immaturo della regione prefrontale ventrale e diminuisce gradualmente dall'infanzia all'età adulta (Casey, Galvan et al., 2005). La correlazione negativa tra le valutazioni di impulsività e l'età nello studio a cura di Galvan et al. (2007) convalida ulteriormente questo concetto. In contrasto, l'assunzione del rischio è associata ad un aumento dell'attività del nucleo accumbens (Kuhnen & Knutson, 2005; Matthews et al., 2004; Montague & Berns, 2002), la quale è esasperata negli adolescenti rispetto ai bambini e agli adulti (Ernst et al., 2005; Galvan et al., 2006). Pertanto, non è possibile spiegare le scelte e i comportamenti adolescenziali solo con l'impulsività o lo sviluppo protratto della corteccia prefrontale, in quanto ci si aspetterebbe che i bambini siano ancora più inclini ad assumere rischi. Le conclusioni forniscono una base neurale del perché alcuni adolescenti sono a maggior rischio di altri, ma forniscono anche una base per spiegare come il comportamento degli adolescenti è diverso da quello dei bambini e degli adulti per quanto riguarda l'assunzione del rischio.

Collettivamente, questi dati suggeriscono che, anche se gli adolescenti come gruppo sono considerati assuntori di rischi (Gardener & Steinberg, 2005), alcuni adolescenti saranno più inclini ad avere comportamenti rischiosi, mettendoli ad un rischio potenzialmente maggiore per esiti negativi. Tali conclusioni sottolineano l'importanza del tener conto della variabilità individuale quando si esaminano rapporti complessi tra cervello-comportamento relativi all'assunzione del rischio e l'elaborazione di ricompensa nelle popolazioni nella fase di sviluppo. Inoltre, queste differenze individuali ed evolutive potrebbero fornire una spiegazione della vulnerabilità in alcuni individui all'assunzione del rischio associata all'uso di sostanze e, alla fine, alla tossicodipendenza.

CONCLUSIONI

Gli studi di imaging sull'uomo dimostrano cambiamenti strutturali e funzionali nelle regioni frontostriatali (Giedd et al., 1996, 1999; Jeruigan et al., 1991; Sowell et al., 1999; per analisi, Casey, Galvan et al., 2005) che sembrano essere in parallelo agli incrementi nel controllo cognitivo e auto-controllo (Casey, Trainor et al., 1997; Luna & Sweeney, 2004; Luna et al., 2001; Rubia et al., 2000; Steinberg, 2004; vedi anche Steinberg, 2008, presente edizioni). Questi cambiamenti sembrano dimostrare uno spostamento nell'attivazione delle regioni pre-

frontali dal reclutamento diffuso al reclutamento più focalizzato nel tempo (Brown et al., 2005; Bunge et al., 2002; Casey, Trainor et al., 1997; Durston et al., 2006; Moses et al., 2002) e un reclutamento elevato delle regioni subcorticali durante l'adolescenza (Casey et al., 2002a; Durston et al., 2006; Luna et al., 2001). Sebbene gli studi di neuroimaging non siano in grado di caratterizzare in modo definitivo il meccanismo di tali cambiamenti evolutivi, questi cambiamenti di volume e struttura potrebbero riflettere lo sviluppo interno, e il perfezionamento, di proiezioni da e verso queste regioni cerebrali durante la maturazione indicative di una messa a punto del sistema durante lo sviluppo.

Considerati insieme, le conclusioni riassunte nel presente documento indicano che un maggiore comportamento di assunzione del rischio durante l'adolescenza, è associato a traiettorie evolutive diverse delle regioni di controllo corticali e di quelle del piacere subcorticali. Questi cambiamenti evolutivi possono essere esasperati da differenze individuali nell'attività dei sistemi di ricompensa. Sebbene l'adolescenza sia stata descritta come un periodo caratterizzato da comportamenti orientati alla ricerca di novità e all'assunzione del rischio (Gardener & Steinberg, 2005; Spear, 2000) le differenze individuali nelle risposte neurali alla ricompensa predispongono alcuni adolescenti ad assumere più rischi rispetto ad altri.

BIBLIOGRAFIA

1. Benthin A, Slovic P, Severson H. A psychometric study of adolescent risk perception. Journal of Adolescence 1993;16:153-168. [PubMed: 8376640J
2. Bjork JM, Knutson B, Fong GW, Caggiano DM, Bennett SM, Hommer DW. Incentive-elicited brain activation in adolescents: Similarities and differences from young adults. Journal of Neuroscience 2004;24: 1793-1802. [PubMed: 14985419J
3. Bjorkland, DF. The role of conceptual knowledge in the development of organization in children's memory. In: Brainerd, CJ.; Pressley, M., editors. Basic processes in memory development: Progress in cognitive development research. New York: Springer-Verlag; 1985. p. 103-142.
4. Bjorkland DF. How age changes in knowledge base contribute to the development of children's memory: An interpretive review. Developmental Review 1987;7:93-130.
5. Bourgeois JP, Goldman-Rakic PS, Rakic P. Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. Cerebral Cortex 1994;4:78-96. [PubMed: 8180493J
6. Brainerd CJ, Reyna VF. Memory independence and memory interference in cognitive development. Psychological Review 1993; 100:42-67. [PubMed: 8426881 J
7. Brown IT, Lugar HM, Coalson RS, Miezin FM, Petersen SE, Schlaggar BL. Developmental changes in human cerebral functional organization for word generation. Cerebral Cortex 2005; 15 :275-290. [PubMed: 15297366J
8. Bunge SA, Dudnkovic NM, Thomason ME, Vaidya CJ, Gabrieli JD. Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children: Evidence from fMRI. Neuron2002;33:30l-311. [PubMed: 11804576J
9. Case R. Validation of a neo- Piagetian capacity construct. Journal of Experimental Child Psychology 1972;14:287-302.
10. Case, R. Intellectual development: Birth to adulthood. New York: Academic Press; 1985.
11. Casey BJ, Castellanos FX, Giedd IN, Marsh WI., Hamburger SD, Schubert AB. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1997;36:374-383. [PubMed: 9055518J Casey BJ, Galvan A, Hare TA. Changes in cerebral functional organization during cognitive development.
12. Current Opinion in Neurobiology 2005; 15:239-244. [PubMed: 15831409J
13. Casey BJ, Giedd IN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. Biological Psychology 2000a;54:241-257. [PubMed: 11035225J
14. Casey BJ, Thomas KM, Davidson MC, Kunz K, Franzen PL. Dissociating striatal and hippocampal function developmentally with a stimulus-response compatibility task. Journal of Neuroscience 2002a;22:8647-8652. [PubMed: 12351738J
15. Casey BJ, Thomas KM, Welsh TF, Badgaiyan RD, Eccard CH, Jeunings JR, et al. Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging. Proceedings of the National Academy of Science 2000b;97:8728-8733.
16. Casey BJ, Tottenham N, Fossella J. Clinical, imaging, lesion and genetic approaches toward a model of cognitive control. Developmental Psychobiology 2002b;40:237-254. [PubMed: 11891636J
17. Casey BJ, Tottenham N, Liston C, Durston S. Imaging the developing brain: What have we learned about cognitive development? Trends in Cognitive Science 2005;9: 104-110.
18. Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL, Schubert AB, Nystrom I.E, Giedd IN, et al. A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go-no-go task. Journal of Cognitive Neuroscience 1997;9:835-847.
19. Crone E, Donohue S, Honomichl R, Wendelken C, Bunge S. Brain regions mediating flexible rule use during development. Journal of Neuroscience 2006;26: 11239-11247. [PubMed: 17065463J Dempster, FN. Resistance to interference: Developmental changes in a basic processing mechanism. In: Howe, ML.; Pasnak, R., editors. Emerging themes in cognitive development Volume 1: Foundations. New York: Springer; 1993. p. 3-27.
20. Diamond A. Development of the ability to use recall to guide action, as indicated by infants' performance on AB. Child Development 1985;56:868-883. [PubMed: 4042750J
21. Durston S, Davidson MC, Thomas KM, Worden MS, Tottenham N, Martinez A, et al. Parametric manipulation of conflict and response competition using rapid mixed-trial event-related fMRI. Neuroimage 2003;20:2135-2141. [PubMed: 14683717J
22. Durston S, Davidson MC, Tottenham N, Galvan A, Spicer J, Fossella J, et al. A shift from diffuse to focal cortical activity with development. Developmental Science 2006; 1: 18-20. [PubMed: 16445391 J Durston S, HulshoffPol HE, Casey BJ, Giedd IN, Buitelaar JK, van Engeland H. Anatomical MRI of the developing human brain: What have we learned? Journal of American Academy of Child Adolescent Psychiatry 2001 ;40: 10 12-1020.
23. Eaton LK, Kinchen S, Ross J, Hawkins J, Harris W A, Lowry R, et al. Youth risk behavior surveillance -United States, 2005, surveillance summaries. Morbidity and Mortality Weekly Report 2006;55: 1108. [PubMed: 16410759J
24. Eigsti 1M, Zayas V, Mischel W, Shoda Y, Ayduk 0, Dadlani MB, et al. Predicting cognitive control from preschool to late adolescence and young adulthood. Psychological Science 2006; 17:478-484. [PubMed: 16771797J
25. Ernst M, Nelson EE, Jazbec S, McClure EB, Monk CS, Leibenluft E, et al. Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. Neuroimage 2005;25:1279-1291. [PubMed: 15850746J
26. Eshel N, Nelson EE, Blair RJ, Pine DS, Ernst M. Neural substrates of choice selection in adults and adolescents: Development of the ventrolateral prefrontal and anterior cingulate cortices. Neuropsychologia 2007;45: 1270-1279. [PubMed: 17118409J
27. Flavell JH, Feach DR, Chinsky JM. Spontaneous verbal rehearsal in a memory task as a function of age. Child Development 1966;37:283-299. [PubMed: 5941895J
28. Galvan A, Hare TA, Parra CE, Peun J, Voss H, Glover G, et al. Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. Journal of Neuroscience 2006;26:6885-6892. [PubMed: 16793895J
29. Galvan A, Hare T, Voss H, Glover G, Casey BJ. Risk-taking and the adolescent brain: Who is at risk? Developmental Science 2007;1O:F8-F14. [PubMed: 17286837J
30. Gardener M, Steinberg L. Peer influence on risk taking, risk preference, and risky decision making in adolescence and adulthood: An experimental study. Developmental Psychology 2005;41:625-635. [PubMed: 16060809J
31. Giedd IN. Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. Annals of the New York Academy of Sciences 2004;1021:77-85. [PubMed: 15251877J

32. Giedd IN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. Nature Neuroscience 1999;2:861-863.
33. GieddJN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch Pl., et al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: Ages 4-18. Cerebral Cortex 1996;6:551-560. [PubMed: 8670681J
34. Gogtay N, Giedd IN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2004; 10 1:8174-8179. [PubMed: 15148381 J Graber, JA.; Brooks-Gunn, J. Puberty. In: Blechman, EA.; Brownell, KD., editors. Behavioral medicine and women a comprehensive handbook. New York, NY: Guilford Press; 1998. p. 51-58.
35. Hare TA, Voss HU, Glover GH, Casey BJ. The adolescent brain and potential risk for anxiety and depression. 2007aSubmitted for publication.
36. Hare TA, Voss HU, Glover GH, Casey BJ. Competition between prefrontal and subcortical limbic systems underlie emotional reactivity during adolescence. 2007bSubmitted for publication Hamishfeger, KK.; Bjorkland, F. The ontogeny of inhibition mechanisms: A renewed approach to cognitive development. In: Howe, ML.; Pasnek, R., editors. Emerging themes in cognitive development. 1. New York: Springer-Verlag; 1993. p. 28-49.
37. Hikosaka K, Watanabe M. Delay activity of orbital and lateral prefrontal neurons of the monkey varying with different rewards. Cerebral Cortex 2000; 10:263-271. [PubMed: 10731221 J
38. Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex-Developmental changes and effects of aging. Brain Research 1979;163:195-205. [PubMed: 427544J
39. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. Nature Reviews Neuroscience 2001;2:695-703.
40. Jernigan TL, Zisook S, Heaton RK, Moranville JT, Hesselink JR, BraffDL. Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. Archives of General Psychiatry 1991 ;48:811-823 .
41. Keating DP, Bobbitt BL. Individual and developmental differences in cognitive processing components of mental ability. Child Development 1978;49: 155-167.
42. Kelley AE, Schochet T, Landry C. Annals of the New York Academy of Sciences 2004; 1021:27-32. [PubMed: 15251871 J
43. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. Journal of Neuroscience 2001;21:RC159. [PubMed: 11459880J Kuhnen CM, Knutson B. The neural basis offinancial risk taking. Neuron 2005;47:763-770. [PubMed: 16129404J
44. Laviola G, Adriani W, Terranova ML, Gerra G. Psychobiological risk factors for vulnerability to psycho stimulants in human adolescents and animal models. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 1999;23:993-1010. [PubMed: 10580313J
45. Laviola G, Macri S, Morley-Fletcher S, Adriani W. Abstract risk-taking behavior in adolescent mice: Psychobiological determinants and early epigenetic influence. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2003;27:19-31. [PubMed: 12732220J
46. Liston C, Watts R, Tottenham N, Davidson MC, Niogi S, Ulug AM, et al. Frontostriatal microstructure modulates efficient recruitment of cognitive control. Cerebral Cortex 2005; 16:553-560. [PubMed: 16033925J
47. Luna B, Sweeney JA. The emergence of collaborative brain function: FMRI studies of the development of response inhibition. Annals of the New York Academy of Sciences 2004; 1 021 :296-309. [PubMed: 15251900J
48. Luna B, Thulborn KR, Munoz DP, Merriam EP, Garver KE, Minshew NJ, et al. Maturation of widely distributed brain function sub serves cognitive development. Neuroimage 2001;13:786-793. [PubMed: 11304075J
49. Matthews SC, et al. Selective activation of the nucleus accumbens during risk-taking decision making. Neuroreport 2004;15:2123-2127. [PubMed: 15486494J
50. May JC, Delgado MR, Dahl RE, Stenger VA, Ryan ND, Fiez JA, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging of reward-related brain circuitry in children and adolescents. Biological Psychiatry 2004;55:359-366. [PubMed: 14960288J
51. McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD. Separate neural systems value immediate monetary rewards. Science 2004;306:503-507. [PubMed: 15486304J
52. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. Annual Review of Neuroscience 2001 ;24: 167-202.
53. Mischel W, Shoda Y, Rodrignez MI. Delay of gratification in children. Science 1989;244:933-938. [PubMed: 2658056J
54. Monk CS, McClure EB, Nelson EE, Zarahn E, Bilder RM, Leibenluft E, et al. Adolescent immaturity in attention-related brain engagement to emotional facial expressions. Neuroimage 2003;20:420-428. [PubMed: 14527602J
55. Montague PR, Berns GS. Neural economics and the biological substrates of valuation. Neuron 2002;36:265-284. [PubMed: 12383781J
56. Moses P, Roe K, Buxton RB, Wong EC, Frank LR, Stiles J. Functional MRI of global and local processing in children. Neuroimage 2002;16:415-424. [PubMed: 12030826J
57. Munakata Y, Yerys BE. All together now: When dissociations between knowledge and action disappear. Pscychological Science 2001;12:335-337.
58. Nagy Z, Westerberg H, Klingberg T. Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. Journal of Cognitive Neuroscience 2004; 16: 1227-1233. [PubMed: 15453975J
59. O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. Abstract reward and punishment representations in the human orb ito frontal cortex. Nature Neurosci 2001;4:95-102. [PubMed: 11135651J
60. O'Doherty JP. Reward representations and reward-related learning in the human brain: Insights from neuroimaging. Current Opinions in Neurobiology 2004;14:769-776.
61. Pascual-Leone JA. A mathematical model for transition in Piaget's developmental stages. Acta Psychologica 1970;32:301-345 .
62. Pecina S, Cagniard B, Berridge KC, Aldridge JW, Zhuang X. Hyperdopaminergic mutant mice have higher "wanting" but not "liking" for sweet rewards. Journal of Neuroscience 2003;23:9395-9402. [PubMed: 14561867J
63. Reyna VF, Farley F. Risk and rationality in adolescent decision making: Implications for theory, practice, and public policy. Psychological Science in the Public Interest 2006;7: 1-44.
64. Rosenberg DR, Lewis DA. Postnatal maturation of the dopaminergic iunervation of monkey prefrontal and motor cortices: A tyrosine hydroxylase immunohistochemical analysis. The Journal of Comparative Neurology 1995;358:383-400. [PubMed: 7560293J
65. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, et al. Functional frontalisation with age: Mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2000;24:13-19. [PubMed: 10654655J

66. Schlaggar BL, Brown TT, Lugar HM, Visscher KM, Miezin FM, Petersen SE. Functional neuroanatomical differences between adults and school-age children in the processing of single words. Science 2002;296:1476-1479. [PubMed: 12029136J
67. Schultz W. Behavioral theories and the neurophysiology of reward. Annual Reviews of Psychology 2006;57:87-115.
68. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. Nature Neuroscience 2003;6:309-315.
69. Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Jernigan TL, Toga A W. In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. Nature Neuroscience 1999;2:859-861.
70. Sowell ER, Thompson PM, Toga A W. Mapping changes in the human cortex throughout the span oflife. Neuroscientist 2004; 10:372-392. [PubMed: l527l264J
71. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2000;24:417-463. [PubMed: 108l7843J
72. Steinberg L. Risk-taking in adolescence: What changes, and why? Annals of the New York Academy of Sciences 2004;1021:51-58. [PubMed: l525l873J
73. Steinberg L. Risk-taking in adolescence: New perspectives from brain and behavioral science. Current Directions in Psychological Science 2007; 16: 55-59.
74. Steinberg L. A social neuroscience perspective on adolescent risk-taking. Developmental Review 2008;28:78-106. [PubMed: l85095l5J
75. Tamm L, Menon V, Reiss AL. Maturation of brain function associated with response inhibition. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2002;41: 1231-1238. [PubMed: l2364845J
76. Thomas KM, Hunt RH, Vizueta N, Sommer T, Durston S, Yang Y, et al. Evidence of developmental differences in implicit sequence learning: An FMRI study of children and adults. Journal of Cognitive Neuroscience 2004; 16: 1339-1351. [PubMed: l5509382J
77. Turkeltaub PE, Gareau L, Flowers DL, Zeffiro TA, Eden GF. Development of neural mechanisms for reading. Nature Neuroscience 2003;6:767-773.
78. Volkow ND, Li TK. Drug addiction: The neurobiology of behaviour gone awry. Nature Reviews Neuroscience 2004;5:963-970.
79. Yurgelun-Todd D. Emotional and cognitive changes during adolescence. Current Opinion in Neurobiology 2007;17:251-257. [PubMed: l7383865J
80. Zald DH, Boileau I, El-Dearedy W, Gurm R, McGlone F, Dichter GS, et al. Dopamine transmission in the human striatum during monetary reward tasks. Journal of Neuroscience 2004;24:4105-4112. [PubMed:

Substrati neurali alla base delle scelte degli adulti e degli adolescenti: sviluppo delle corteccia prefrontale ventrolaterale e della corteccia cingolata anteriore

Neir Eshel [1]
Eric E. Nelson [1]
James Blair [1]
Daniel S. Pine [1]
Monique Ernst [1]

[1] Mood and Anxiety Disorders Program, National Institute of Mental Healt, National Institutes of Health, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.

Titolo originale:
Neural substrates of choice selection in adults and adolescents: development of the ventrolateral prefrontal and anterior cingulated cortices
Neuropsychologia. 2007 March 25; (6): 1270-1279

Traduzione a cura di:
Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

SOMMARIO

Al picco dei tassi di morbilità e mortalità osservabile durante il periodo adolescenziale è sottesa un'aumentata tendenza all'assunzione di rischi nonché ad una scarsa capacità decisionale. È stato prospettato che una possibile spiegazione di tale osservazione risieda in una ritardata maturazione delle strutture corticali negli anni dell'adolescenza. Nel presente studio, si analizza l'ipotesi di una ritardata maturazione adolescenziale utilizzando la risonanza magnetica funzionale (*fMRI*) nell'ambito di un compito decisionale inerente a una scelta monetaria, che esamina direttamente il comportamento volto all'assunzione di rischi durante la scelta di un'opzione. Sono state valutate selettivamente la corteccia prefrontale orbitofrontale/ventrolaterale (*OFC/VLPFC*) e la porzione dorsale della corteccia cingolata anteriore (*ACC*), dato che si ritiene che entrambe abbiano implicazioni nei processi di ricompensa, nel controllo cognitivo e nella risoluzione di conflitti decisionali. Il confronto dei gruppi ha evidenziato una maggiore attivazione dell'*OFC/VLPFC* (*BA* 47) e dell'*ACC* dorsale (*BA* 32) negli adulti, rispetto agli adolescenti, al momento di compiere scelte rischiose. Inoltre, la riduzione dell'attività in queste aree era correlata con una maggiore assunzione di rischi negli adolescenti e nel gruppo combinato. In linea con le previsioni, questi risultati indicano pertanto che negli adolescenti, quando si accingano a compiere scelte di natura economica rischiose, le strutture regolatrici prefrontali sono coinvolte in misura minore che non negli adulti.

INTRODUZIONE

L'adolescenza costituisce una fase di transizione della vita estremamente importante, un periodo durante il quale intervengono nel bambino tutti i cambiamenti fisici, psicologici e sociali necessari per farne un individuo adulto inserito nella società. A questo periodo di rapido e indispensabile mutamento, tuttavia, si accompagna un aumento della propensione ad assumere rischi, all'impulsività e ad adottare comportamenti imprudenti (Arnett, 1992). Rispetto agli adulti, infatti, gli adolescenti tendono a percepire meno l'entità reale dei rischi, e li avvertono come più controllabili (Benthin, Slo-

vic, Severson, 1993); sono inoltre meno capaci di definire i propri obiettivi e di valutare le proprie decisioni (Byrnes, 2002). Di fatto, in un periodo di salute generalmente ottimale, le tendenze a una scarsa capacità decisionale di cui si è detto inducono un elevato grado di morbilità e mortalità (Grunbaum, Kann, Kinchen, Ross, Hawkins, Lowry, Harris, McManus, Chyen, Collins, 2004), e possono rendere gli adolescenti più vulnerabili nei confronti del gioco d'azzardo (Chambers, Potenza, 2003), delle dipendenze (Chambers, Taylor, Potenza, 2003), nonché di una quantità di altre psicopatologie (Steinberg, Dahl, Keating, Kupfer, Masten, Pine, 2005).

Parallelamente ai radicali cambiamenti comportamentali suddetti, durante gli anni dell'adolescenza hanno anche luogo un generale perfezionamento e una diffusa maturazione delle strutture corticali (cfr. *review*, Spear, 2000; Gogtay, Giedd, Lusk, Hayashi, Greenstein, Vaituzis, Nugent, III, Herman, Clasen, Toga, Rapoport, Thompson, 2004). Studi di *neuroimaging* strutturale hanno dimostrato che le aree prefrontali sono tra le ultime regioni cerebrali a maturare (Casey, Giedd, Thomas, 2000; Luna, Sweeney, 2004; Giedd, 2004), e che processi quali lo sfoltimento delle sinapsi (*pruning*), l'elaborazione dell'arborizzazione dendritica e l'aumento della mielinizzazione continuano per tutto il periodo adolescenziale (cfr. *review*, Luna, Sweeney, 2001). Ciò è particolarmente vero riguardo alle aree cerebrali associate alle funzioni cognitive superiori ed alla regolazione delle emozioni. Ad esempio, Segalowitz e Davies (2004) hanno dimostrato che i potenziali correlati con l'errore continuano a svilupparsi nella corteccia cingolata anteriore (*ACC*) e nella corteccia prefrontale orbitale/ventrolaterale (*OFC/VLPFC*) per l'intero arco del secondo decennio di vita. Inoltre, il miglioramento della prestazione in compiti di memoria e di attenzione (cfr. *review*, Casey *et al.*, 2000), nonché del processo decisionale (*decision-making*) (Overman, Frassrand, Ansel, Trawalter, Bies, Redmond, 2004; Ernst, Grant, London, Contoreggi, Kimes, Spurgeon, 2003; Crone, Bunge, Latenstein, van der Molen, 2005; Hooper, Luciana, Conklin, Yarger, 2004), depone indirettamente per una continua maturazione della corteccia prefrontale durante l'adolescenza.

Il rapporto tra migliorata prestazione cognitiva e modificazioni correlate con l'età dei *pattern* di attivazione delle regioni cerebrali è stato sottoposto a disamina in numerosi studi. Benché in alcuni di essi sia stata evidenziata un'attivazione neurale più debole negli adulti che non nei bambini (*e.g.*, Durston *et al.*, 2002), nella maggior parte è invece stata riportata un'attivazione regionale più intensa, associata all'aumentare dell'età (Schapiro, Schmithorst, Wilke, Byars, Strawsburg, Holland, 2004; Marsh, Zhu, Schultz, Quackenbush, Royal, Skudlarski, Peterson, 2006; Rubia, Overmeyer, Taylor, Brammer, Williams, Simmons, Andrew, Bullmore, 2000). Per esempio, Schapiro e colleghi (2004) hanno riscontrato correlazioni positive tra attivazione nella corteccia motoria e nelle aree deputate al linguaggio ed età, durante compiti motori e linguistici, in un campione di 332 individui sani di età compresa tra i 5 e i 19 anni. Analogamente, Marsh *et al.* (2006) hanno comparato 20 bambini (età media, 13,5 anni) con 50 adulti (età media, 31,9 anni), riportando una maggiore attivazione negli adulti, rispetto ai bambini, nelle aree cerebrali tipicamente attivate dal compito di Stroop (circuiti frontostriatali dell'emisfero destro), le quali, come è noto, assolvono a una funzione di autoregolazione. Infine, utilizzando compiti che sfruttano i processi inibitori, Rubia *et al.* (2000) hanno riportato un aumento dell'attivazione prefrontale con l'età (9 adolescenti di età compresa tra i 12 e i 19 anni, rispetto a 8 adulti di età compresa tra i 22 e i 40 anni). Considerati nel complesso, questi risultati indicano che una migliorata funzione cognitiva è associata al reclutamento facilitato di aree cerebrali e all'entrata in azione di circuiti neuronali maturi, fatto che si rifletterebbe in una migliorata attivazione. Altri fattori concorrenti potrebbero consistere in una differenza correlata con l'età nel tipo di strategie usato per svolgere i compiti, nonché nei processi di apprendimento, che dipendono sia dai livelli di maturazione neurale, sia dall'opportunità di fare pratica (cioè, da differenti gradi di esperienza).

Recentemente, le teorie neuropsicologiche sul perché gli adolescenti dimostrino una scarsa capacità decisionale sono state integrate con le conoscenze riguardo alle modificazioni del comportamento ed al concomitante perfezionamento delle strutture corticali. In breve: un ritardo della maturazione delle regioni corticali – particolarmente, di quelle coinvolte nella valutazione del valore delle ricompense e nel controllo del comportamento – può far propendere gli adolescenti per l'assunzione di rischi (Ernst, Pine, Hardin, 2006; Steinberg, 2004; Spear, 2000). Più specificamente, sono l'*ACC* dorsale e l'*OFC/VLPFC* le sedi in cui più emerge la probabilità che tale rallentamento della funzione di controllo abbia luogo, a causa del loro costante e spesso concomitante reclutamento durante compiti di flessibilità cognitiva e di inibizione, quali i compiti *go-no go* e di *reversal* (Nagahama, Okada, Katsumi, Hayashi, Yamauchi, Oyanagi, Konishi, Fukuyama, Shibasaki, 2001; Casey, Forman, Franzen, Berkowitz, Braver, Nystrom, Thomas, Noll, 2001; Cools, Clark, Owen, Robbins, 2002; O'Doherty, Critchley, Deichmann, Dolan, 2003).

Finora, i correlati neurali del processo di elaborazione attinente alla ricompensa nell'adolescenza sono stati esaminati in cinque studi di *neuroimaging* (May, Delgado, Dahl, Stenger, Ryan, Fiez, Carter, 2004; Bjork, Knutson, Fong, Caggiano, Bennett, Hommer, 2004; Ernst, Nelson, Jazbec, McClure, Monk, Leibenluft, Blair, Pine, 2005; Galvan, Hare, Parra, Penn, Voss, Glover e Casey, 2006; van Leijenhorst, Crone, Bunge, 2006). Quattro dei lavori citati effettuano un confronto diretto tra adulti e giovani in varie fasi del processo decisionale: scelta di opzioni (van Leijenhorst *et al.*, 2006), risposta anticipa-

toria (o "anticipazione del *feedback*") (Bjork *et al.*, 2004), risposta agli *outcome* (Ernst *et al.*, 2005), oppure risposta combinata anticipatoria/agli *outcome* (Galvan *et al.*, 2006). Bjork *et al.* (2004) hanno riscontrato che, durante lo svolgimento di un compito inerente ai tempi di reazione, negli adolescenti si evidenziava una ridotta attivazione striatale, rispetto agli adulti, nell'aspettativa di una ricompensa di alto valore. Sia Galvan *et al.* (2006), sia Ernst *et al.* (2005) hanno riportato un'aumentata attivazione striatale nei soggetti che ricevevano una ricompensa. In aggiunta, Galvan *et al.* (2006) hanno dimostrato una riduzione dell'attivazione della corteccia orbitofrontale laterale negli adolescenti, rispetto agli adulti. Lo studio più recente (van Leijenhorst *et al.*, 2006) ha evidenziato una maggiore attivazione dell'*ACC* e l'assenza di differenze nell'attivazione della corteccia orbitofrontale mediale nei bambini (9-12 anni), rispetto agli adulti (18-26 anni), nel corso della scelta di una di due opzioni, in base alla probabilità dell'*outcome*. Nel presente scritto, l'attenzione viene focalizzata (1) sulla fase di scelta nel contesto della probabilità ed entità variabili di potenziali vincite in denaro, e (2) sul ruolo dell'*ACC* e della corteccia *OFC/VLPFC* in questa fase.

Per la valutazione dell'*OFC/VLPFC* e dell'*ACC* durante l'esecuzione di un compito di decisione tra due scelte di natura economica, con livelli di rischio e ricompensa variabili, è stata da noi utilizzata l'*fMRI* correlata con gli eventi rapidi (Ernst, Nelson, McClure, Monk, Eshel, Zarahn, Leibenluft, Zametkin, Towbin, Charney, Pine, 2004). È stato dimostrato che la prestazione resa durante questo compito risentiva di eventuali condizioni psicopatologiche, come ad esempio nei bambini ed adolescenti con disturbi bipolari e storia di trauma (Ernst *et al*, 2004; Guyer *et al.*, in corso di stampa). Inoltre, dati non pubblicati raccolti in ambiente clinico, senza introduzione dei soggetti nello *scanner*, hanno rivelato un'attitudine ad assumere rischi significativamente maggiore in adolescenti psichiatricamente sani (n = 19; età media, 13,5 anni) che non in adulti psichiatricamente sani (n = 11; età media, 29,7 anni), $F(1,28) = 46,7$, $P = 0,02$. Sulla base della precedente letteratura sugli studi di *neuroimaging* che utilizzavano questo (Ernst *et al.*, 2004) ed altri compiti simili (cfr. *review*, Krawczyk, 2002), è stato da noi ipotizzato il reclutamento, sia negli adulti, sia negli adolescenti, di regioni coinvolte nella valutazione del valore delle ricompense, nonché delle caratteristiche percettivo-motorie (*OFC/VLPFC*), e che monitorano le situazioni di conflitto ed errore (*ACC*), come pure l'elaborazione degli stimoli visivi (corteccia occipito-parietale), la preparazione motoria (area motoria supplementare e corteccia premotoria), ed il controllo esecutivo (corteccia prefrontale). Più specificamente, vista la teoria secondo la quale le strutture regolatrici prefrontali continuano a svilupparsi durante tutto il periodo adolescenziale, ed esercitano un maggior controllo sul comportamento con l'aumentare dell'età (Ernst *et al.*, 2006), è stato da noi predetto che l'*OFC/VLPFC* e l'*ACC* avrebbero manifestato una maggiore attività negli adulti, e che tale aumento di attivazione con l'età sarebbe stato correlato con una riduzione del comportamento volto ad assumere rischi.

METODI

Campione

Hanno preso parte allo studio diciotto adolescenti sani e sedici adulti sani. Questo campione è descritto anche in un precedente lavoro (Ernst *et al.* 2005) che prendeva in esame le differenze evolutive nell'elaborazione del *feedback*, invece che la fase di scelta qui considerata. I dati relativi a quattro soggetti (2 adolescenti e 2 adulti) sono stati esclusi dall'analisi a causa dell'eccessivo movimento del capo (superiore ai 2 mm in ognuna delle direzioni). I soggetti sono stati reclutati attraverso inserzioni sui giornali ed hanno percepito una remunerazione economica a fronte della loro partecipazione. I criteri di inclusione comprendevano destrismo, età compresa tra i 9 e i 17 anni per gli adolescenti, e tra i 20 e i 40 anni per gli adulti, assenza di disturbi psichiatrici pregressi e in atto sulla base di un'intervista diagnostica psichiatrica [Scheda per i Disturbi Affettivi e la Schizofrenia nei Bambini in Età Scolare-Versione Attuale e *Lifetime* per gli Adolescenti – *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia of School-Age Children-Present and Lifetime Version for the Adolescents* (Kaufman, Birmaher, Brent, Ryan, Rao, 2000; Spitzer, Williams, Gibbon, First, 1992), e Intervista Clinica Strutturata per il *DSM-IV* per Adulti – *Structured Clinical Interview for* DSM-IV *for Adults* (Segal, Hersen, Van Hasselt, 1994)], nonché assenza di affezioni mediche acute o croniche sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo. Tutti i partecipanti in età adulta ed i genitori dei partecipanti in età adolescenziale hanno firmato un modulo di consenso informato dopo essere stati edotti circa i dettagli dello studio. Tutti gli adolescenti hanno sottoscritto un modulo di assenso. Lo studio è stato approvato dal Comitato Istituzionale di Revisione dell'*NIMH*.

Compito

Il compito della "Ruota della Fortuna" (*Wheel of Fortune-WOF*) è un compito decisionale computerizzato che prevede due scelte ed implica esiti (*outcome*) probabilistici di natura economica (Ernst *et al.*, 2004; Ernst *et al.*, 2005).

In ciascuna prova, è stata presentata ai soggetti una ruota (un cerchio diviso in due parti di differenti dimensioni e colori, blu o rosso magenta) (cfr. Figura 1). Nel corso di tutto il compito, sono stati presentati in ordine casuale quattro tipi di ruote simboleggianti premi in denaro, diverse tra loro per probabilità (rappresentata dalle dimensioni di ciascuna parte) ed entità della ricompensa.

Il presente studio ha preso in esame due di queste ruote. Ad esse erano associate: i) una condizione di alto rischio/ricompensa, nella quale i soggetti dovevano scegliere tra una possibilità del 10% di vincere 4,00 dollari statunitensi e una possibilità del 90% di non vincere nulla, *versus* una possibilità del 90% di vincere 0,50 dollari statunitensi e una possibilità del 10% di non vincere nulla; e: ii) una condizione di basso rischio/ricompensa, nella quale i soggetti dovevano scegliere tra una possibilità del 30% di vincere 2,00 dollari statunitensi e una possibilità del 70% di non vincere nulla, *versus* una possibilità del 70% di vincere 1,00 dollaro statunitense e una possibilità del 30% di non vincere nulla.

Ai soggetti in studio è stato chiesto di scegliere una delle parti della ruota, in base al suo colore (blu o rosso magenta), esercitando una pressione su un pulsante. Per esempio, quando la parte di color magenta si trovava a sinistra, ed i soggetti optavano per quel colore, dovevano premere il pulsante a sinistra. Se il computer sceglieva a random il medesimo colore scelto dal soggetto, il soggetto vinceva la somma di denaro designata (ricevimento della ricompensa); se il computer sceglieva randomicamente l'altro colore, il soggetto non vinceva nulla (omissione della ricompensa attesa). La parte più piccola della ruota era sempre abbinata alla cifra in dollari più elevata (cfr. Figura 1).

Il compito comprendeva tre sessioni di 7,2 minuti e 43 prove ciascuna. Ogni prova con la ruota durava 11 secondi ed includeva: una fase di scelta, durante la quale i soggetti optavano appunto per una delle due parti in cui era divisa la ruota (3 secondi); una fase di anticipazione, durante la quale i soggetti giudicavano in che misura fossero fiduciosi nella propria scelta (4 secondi); ed una fase di *feedback*, durante la quale veniva reso noto l'esito ed i soggetti davano una valutazione di come si sentissero al riguardo (4 secondi). Le pause tra una prova e l'altra erano di 1 secondo. È stata analizzata soltanto la fase di scelta. È inoltre stata da noi utilizzata anche una condizione di controllo, che includeva gli aspetti senso-motori inerenti alle situazioni economiche, ma non il processo decisionale. In questa condizione di controllo, ai partecipanti è stata presentata una ruota monocromatica (tutta blu, o tutta rosso magenta), e si è data loro istruzione di premere il pulsante il cui colore corrispondesse a quello della ruota (cfr. Figura 1). Per la registrazione di tutte le risposte, i soggetti in studio hanno utilizzato la pulsantiera a cinque tasti dello *scanner* dell'*fMRI* (Dispositivi *MRI*; Waukesha, WI), sempre esercitando la pressione sui pulsanti esclusivamente con la mano destra. I soggetti sono stati informati che potevano portare con sé il denaro vinto, ed esortati a cercare di vincere quanto più denaro possibile.

Figura 1.

Figura 1. Compito della "Ruota della Fortuna". Il riquadro A. in alto illustra le tre fasi di una singola prova, cominciando con la fase di scelta per proseguire poi con la fase di anticipazione e concludere infine con la fase di *feedback*. Il presente lavoro ha analizzato soltanto la fase di scelta. Il riquadro B. in basso raffigura le due ruote utilizzate per l'analisi.

fMRI

È stato utilizzato uno *scanner* 3*T* Signa General Electric. Il movimento del capo è stato contenuto mediante l'uso di un'imbottitura in schiuma. Le immagini visive sono state presentate attraverso lenti Silent Vision Avotec (Stuart, FL), collocate direttamente al di sopra degli occhi dei soggetti. Prima dello studio, tutti i partecipanti sono stati fatti acclimatare all'ambiente *MRI* con un simulatore di *MRI*. Le immagini ottenute con una sequenza gradiente ecoplanare (*EPI*) sono state acquisite previa localizzazione sagittale ed inserimento manuale dello spessore. Le immagini *EPI* sono state acquisite in serie di 23 sezioni (*slice*) assiali contigue di 5 mm di spessore per volume cerebrale posizionato parallelamente alla linea *AC-PC*. Le immagini della sequenza ecoplanare *single-shot* basata sull'eco di gradiente (*echo-planar single-shot gradient echo*) sono state pesate in T2*. Sono stati impiegati i seguenti parametri: matrice = 64 × 64 mm; *TR* = 2000 ms; *TE* = 40 ms; campo visivo (*FOV*) = 240 mm; *voxel* = 3,75 × 3,75 × 5 mm. Successivamente all'acquisizione *EPI*, è stata acquisita un'immagine anatomica pesata in T1 ad alta risoluzione per favorire il processo di normalizzazione spaziale. È stata inoltre utilizzata una sequenza in eco di gradiente con preparazione della magnetizzazione standardizzata (180, sezioni sagittali di 1 mm di spessore, *FOV* = 256, *NEX* = 1, *TR* = 11,4 ms, *TE* = 4,4 ms, matrice = 256 × 256 mm, *TI* = 300 ms, larghezza di banda = 130 *Hz*/*pixel*, 33 *kHz*/256 *pixel*).

ANALISI DEI RISULTATI

Prestazione comportamentale – La prestazione inerente alla *WOF* viene presentata, sia per gli adulti, sia per gli adolescenti, come media (deviazione standard) e varianza (deviazione standard) della percentuale di scelte rischiose (10 e 30%) o oculate (70 e 90%), e come media (deviazione standard) dei tempi di reazione per la

scelta di opzioni rischiose e prudenti. Le differenze di gruppo sono state sottoposte a *test* mediante un modello di analisi della varianza *ANOVA* per misure ripetute, con il rischio come fattore entro i soggetti ed il gruppo (adulti *vs* adolescenti) come fattore tra soggetti. Inoltre, sono state condotte analisi correlazionali tra scelta percentuale di opzioni rischiose (opzione del 10% sulla ruota 10/90%, ed opzione del 30% sulla ruota 30/70%) ed età.

Dati di *imaging* – Per ciascun soggetto, le immagini di risonanza magnetica funzionale (*fMRI*) ricostruite sono state analizzate utilizzando il *software* Medx per il controllo del movimento eccessivo. Il grado di movimento non differiva significativamente tra i gruppi. La media dei valori relativi ai singoli spostamenti massimi era di 1,8 mm (DS = 1,0) negli adulti e di 2,0 mm (DS 0,80) negli adolescenti (Mann-Whitney $U = 67$, $p = 0,2$), ed in 0,02 (DS 0,01) negli adulti e 0,03 (DS 0,02) negli adolescenti (Mann-Whitney $U = 60$, $p = 0,09$). Pertanto, non si è ritenuto di includere i parametri di movimento come covariate di disturbo nelle analisi successive.

Tutte le successive analisi sono state condotte utilizzando il *software* SPM (SPM99, Dipartimento di Neurologia Wellcome) ed altre *routine* scritte in Matlab 5.3. La pre-elaborazione dei dati ha incluso poi la correzione dell'acquisizione della sequenza di *sezioni*, la correzione del movimento, e la normalizzazione spaziale dell'Istituto Neurologico di Montreal (*Montreal Neurological Institute - MNI*) T1-pesata, implementata in SPM99. L'analisi dei dati di *neuroimaging* è stata basata sull'assunto che la trasformazione del segnale neurale in segnale *fMRI* sia lineare ed invariabile nel tempo, con funzione di risposta all'impulso nota (Zarahn, 2000). È stato dimostrato che tale assunto è accettabile per eventi di durata superiore ai 2 secondi (Buckner, 1998).

A livello del singolo soggetto (*i.e.*, serie temporali), le ampiezze della risposta correlata con gli eventi sono state stimate utilizzando il Modello Lineare Generale (*GLM*) per ciascuna delle 5 condizioni (*fette* relative alle scelte del 90, 10, 70 e 30%, e alla ruota di controllo monocromatica). La forma d'onda utilizzata per modellare ciascun tipo di risposta correlata con gli eventi secondo il *GLM* era un impulso rettangolare della durata dell'evento (3 secondi) conformato sulla funzione di risposta emodinamica sintetica fornita dal *software* SPM. Per ciascun soggetto, sono state generate immagini di contrasto utilizzando confronti a coppie delle modificazioni del segnale *BOLD* correlate con gli eventi, per i vari tipi di eventi. Nel presente studio, il contrasto di interesse metteva a confronto le modificazioni del segnale *BOLD* associate alle scelte ad alto rischio (10 e 30%) e le modificazioni del segnale *BOLD* associate alle scelte a basso rischio (70 e 90%). Prima dell'analisi a livello di gruppo, ciascuna immagine di contrasto è stata divisa per le medie delle serie temporali dei *voxel* soggetto-specifiche, producendo valori proporzionali alla modificazione percentuale del segnale *fMRI*. Dette immagini di contrasto normalizzate sono quindi state livellate con un nucleo gaussiano isotropico (*FWHM* = 11,4), in modo da attenuare l'eventuale non stazionarietà nella struttura di autocorrelazione spaziale introdotta nello *step* precedente.

Per tutte le analisi a livello di gruppo è stato adottato un modello a effetti *random*, al fine di permettere inferenze a livello di popolazione (Holmes, Friston, 1998). L'analisi principale è stata circoscritta a quattro regioni di interesse (*ROI*) stabilite a priori: *OFC/VLPFC* destra e sinistra, includendo le aree di Brodmann *BA* 11, 10 e 47 (Kringelbach, Rolls, 2004); e *ACC* destra e sinistra, includendo le areee di Brodmann *BA* 24, 25, 32 e 33 (Vogt, Nimchinsky, Vogt, Hof, 1995). Tali regioni sono state identificate secondo criteri anatomici standard (Talairach, Tournoux, 1988) su un singolo modello dell'*MNI*, ed applicate a tutti gli encefali normalizzati a livello di gruppo. A un minuzioso esame dei dati individuali, per l'*OFC* mediale (*BA* 11) è stato riscontrato un numero significativo di artefatti *fMRI*, e l'*OFC* mediale stessa era per lo più assente nella maschera di gruppo dei soggetti implementata in SPM. Pertanto, non è stato possibile effettuare una valutazione di questa regione. Riguardo a questi volumi di interesse anatomicamente determinati, sono stati da noi eseguiti *t test* basati sui *voxel*. Sfere di 3 mm di diametro sono state disegnate intorno ai picchi di attivazione significativi di ciascuna regione di interesse, e la significatività statistica è stata associata a un valore di $P<0,05$, corretto per il volume della sfera di 3 mm di diametro.

Nell'ambito di queste *ROI*, è stata condotta un'analisi volta a comparare le scelte rischiose (opzioni del 10 e 30%) con le scelte oculate (opzioni del 70 e 90%). Questa analisi includeva tre tipi di *test*: (1) attivazione nel gruppo combinato (N = 30), (2) comparazione adolescenti *vs* adulti (*i.e.*, interazione di gruppo mediante attivazione), e (3) attivazione nel gruppo di adolescenti e nel gruppo di adulti, separatamente. Inoltre, per ciascun gruppo sono stati estrapolati i valori di picco relativi alle attivazioni delle *ROI* nelle comparazioni [adolescenti *vs* adulti] effettuate, allo scopo di facilitare la descrizione dell'interazione. Infine, la percentuale di scelte rischiose, usata come misura dell'assunzione di rischio individuale nel corso del compito, è stata inserita in un'analisi di correlazione con l'attivazione cerebrale all'interno delle *ROI OFC/VLPFC* e *ACC*, durante l'attuazione di scelte rischiose rispetto a scelte oculate.

Come misura di controllo della specificità dei nostri risultati, sono state da noi esaminate le differenze di gruppo nell'attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale, un'area per la quale non disponevamo di ipotesi a priori riguardo alle differenze di gruppo all'interno del campione da noi analizzato. Infine, per completezza e per conoscenza dei lettori, si riportano anche i risultati relativi alle regioni subcorticali dell'amigdala e del corpo

striato ventrale, poiché queste regioni sono fortemente implicate nei processi di ricompensa. Tuttavia, dato che il presente manoscritto è focalizzato sulla maturazione del controllo cognitivo del processo decisionale, le conclusioni in merito alle dette strutture subcorticali non sono qui discusse.

RISULTATI

Campione e prestazione inerente al compito

Quattordici adulti (6 soggetti di sesso femminile/8 soggetti di sesso maschile; età: 26,7 ± 5,0 anni) e sedici adolescenti (9 soggetti di sesso femminile/7 soggetti di sesso maschile; età: 13,3 ± 2,1 anni) hanno portato a termine lo studio. Il QI medio (adulti, 109,1 ± 12,1; adolescenti, 107,6 ± 12,4) e lo stato socio-economico medio (adulti, 69,4 ± 31,2; adolescenti, 55,3 ± 17,8), misurati utilizzando l'Indice dello Stato Sociale a Quattro Fattori di Hollingshead (*Four Factor Index of Social Status*-Hollingshead, 1975), erano simili tra i gruppi.

La percentuale di scelte rischiose e di variabilità del tipo di scelta non differivano significativamente tra adolescenti e adulti (cfr. Tabella 1). Anche la cifra complessiva di dollari vinti durante il compito era simile tra i gruppi (adolescenti: \$60,3 ± 6,4; adulti: \$58,9 ± 10,8).

Tuttavia, la scelta percentuale dell'opzione rischiosa (opzione del 30%) sulla ruota 30/70% era negativamente correlata in modo significativo con l'età (r = -0,41, *P* = 0,02, n = 30), indicando pertanto una riduzione dell'attitudine ad assumere rischi con l'aumentare dell'età (cfr. Figura 2). Non è emersa invece una simile correlazione riguardo alla ruota 10/90% (r = -0,1). La scelta percentuale complessiva di opzioni rischiose (scelta dell'opzione del 10% e scelta dell'opzione del 30%) non era significativamente correlata con l'età (r = -0,25). L'assenza di rilevanti differenze di gruppo nella prestazione elimina l'eventualità di una confusione riguardo alla differenza di prestazione nell'interpretazione dei risultati, nonché la necessità di un controllo della prestazione nelle analisi *fMRI* seguenti.

Figura 2.
Diagramma di dispersione della correlazione negativa tra scelte percentuali rischiose entro il *range* di rischio moderato (opzione del 30% sulla ruota 30/70%) ed età (anni), all'interno del gruppo considerato nella sua totalità.

Risultati *fMRI*

***ROI OFC/VLPFC* (cfr. Tabelle 2-3)** – Quando i soggetti hanno optato per scelte rischiose (possibilità di ricompensa del 10 o del 30%), rispetto a scelte non rischiose (possibilità di ricompensa del 70 o del 90%), è stata osservata una robusta attivazione bilaterale dell'*OFC/VLPFC* laterale (*BA* 47, opercolo prefrontale) (Tabella 2).
Quando sono stati esaminati separatamente, gli adulti hanno dimostrato di attivare l'area di interesse bilateralmente, mentre gli adolescenti attivavano di preferenza il lato sinistro (Tabella 2). Ad un confronto diretto, negli adulti si evidenziava un'attivazione dell'area in esame significativamente maggiore che non negli adolescenti (cfr. Figura 3, Tabella 3).

Non è stata invece riscontrata alcuna attivazione rilevabile nella comparazione tra scelte oculate e scelte rischiose. In questa contrapposizione (sicura > rischiosa), negli adolescenti non è stato evidenziato infatti un maggior reclutamento, rispetto agli adulti.

Tabella 1. Prestazione negli adolescenti e negli adulti.

	ADULTI (N = 14)	ADOLESCENTI (N = 16)
Percentuale di scelte rischiose	46 (28)	51 (27)
Variabilità (DS) delle scelte rischiose *vs* oculate (%)	40 (17)	38 (16)
Tempo di reazione per le scelte rischiose (10 e 30%) (ms)	1587,4 (293,8)	1439,7 (229,1)
Tempo di reazione per le scelte oculate (70 e 90%) (ms)	1463,5 (261,5)	1587,9 (237,7)

Esecuzione del compito negli adulti e negli adolescenti: media (deviazione standard) e variabilità (deviazione standard) della percentuale di scelte rischiose (sono stati scelti un numero di volte pari a 10 e di opzioni pari a 30 rispetto al numero totale di presentazioni sulle ruote 10/90% e 30/70%); tempo di reazione medio (deviazione standard) (ms) per la scelta di opzioni rischiose (10 e 30%) e per la scelta di opzioni prudenti (70 e 90%).

***ROI ACC* (cfr. Tabelle 2-3)** – Nei soggetti considerati come gruppo, al momento di operare decisioni rischiose, veniva reclutata l'*ACC* dorsale (*BA* 24, estendentesi dorsalmente alla *BA* 6) (Tabella 2). Sia negli adolescenti, sia negli adulti, il reclutamento di tale area è avvenuto bilateralmente, ma l'attivazione negli adolescenti tendeva ad essere più intensa nel lato sinistro, e più anteriore e ventrale (coordinate *MNI* x, y, z in mm: adolescenti, -12, 56, -2; adulti, 0, 4, 26). Un confronto diretto evidenziava un'attivazione bilaterale, complessivamente più accentuata negli adulti che non negli adolescenti, nell'*ACC* dorsale (coordinate *MNI* x, y, z in

Tabella 2. Attivazione delle *ROI* nel campione combinato ed in ciascun gruppo separatamente.

	OFC/VLPFC SIN				OFC/ VLPFC DX			
	equivk	*P voxel*	*T*	*x, y, z*	*equivk*	*P voxel*	*T*	*x ,y ,z*
Gruppo combinato	19	0,000	4,78	-38 18 2	4	0,002	3,60	52 24 -4
Adolescenti	19	0,008	2,92	-38 22 4	-	-	-	-
Adulti	13	0,000	4,73	-42 14 -2	4	0,003	3,30	52 24 -4
	ACC SIN				*ACC* DX			
Gruppo combinato	19	0,005	3,16	-2 0 30	19	0,005	3,10	2 14 46
Adolescenti	19	0,007	2,97	-12 56 -2	16	0,037	2,18	2 36 20
Adulti	19	0,004	3,28	0 4 26	19	0,006	3,08	4 26 32

Attivazione della regione di interesse nel contrasto [Scelta 1030>7090] per il gruppo combinato (n = 30), e per gli adolescenti (n = 16) e gli adulti (n = 14) separatamente. Le regioni di interesse includono le cortecce prefrontali orbitali/ventrolaterali sinistra e destra (*OFC/VLPFC* SIN, *OFC/VLPFC* DX) e le cortecce cingolate anteriori sinistra e destra (*ACC* SIN, *ACC* DX). I risultati dimostrano significative attivazioni (*P* < 0,05 corretto per un piccolo volume) in piccole regioni di interesse (sfere di 3 mm di diametro) centrate sui *voxel* di picco rivelatisi significativamente attivati dalle scelte rischiose, *vs* le scelte oculate, nel gruppo combinato, negli adolescenti e negli adulti, rispettivamente. L'*equivk* è la dimensione di un *cluster* di *voxel*, e x, y, e z (mm) sono le coordinate del *voxel* di picco basato sul *template* cerebrale fornito dall'Istituto Neurologico di Montreal (*MNI*). Nessuna regione di interesse ha mostrato attivazione significativamente maggiore durante l'effettuazione di scelte oculate (70-90%), rispetto a quella di scelte rischiose (10-30%), in nessuno dei gruppi.

Tabella 3. Differenze di gruppo nell'attivazione delle ROI.

	ADULTI > ADOLESCENTI			
	equivk	*P voxel*	*T*	*x, y, z*
OFC/VLPFC SIN	13	0,011	2,80	-44 14 -4
OFC/VLPFC DX	-	-	-	-
ACC SIN	19	0,044	2,09	-2 26 30
ACC DX	19	0,044	2,09	2 26 30
	ADOLESCENTI > ADULTI			
OFC/VLPFC SIN	-	-	-	-
OFC/VLPFC DX	-	-	- -	
ACC VENTR SIN	19	0,046	2,06	-2 38 2
ACC DX	-	-	-	-

Confronto dei gruppi in ordine all'attivazione delle *ROI* utilizzando il contrasto: adulti [Scelta 1030>7090] *vs* adolescenti [Scelta 1030>7090]. Le regioni di interesse includono le cortecce prefrontali orbitali/ventrolaterali sinistra e destra (*OFC/VLPFC* SIN, *OFC/VLPFC* DX) e le cortecce cingolate anteriori sinistra e destra (*ACC* SIN, *ACC* DX). I risultati dimostrano significative attivazioni (*P* < 0,05 corretto per un piccolo volume) in piccole regioni di interesse (sfere di 3 mm di diametro) centrate sui *voxel* di picco rivelatisi significativamente attivati dalle scelte rischiose, *vs* le scelte oculate, nel gruppo combinato, negli adolescenti e negli adulti, rispettivamente. L'*equivk* è la dimensione di un *cluster* di *voxel*, e x, y, e z (mm) sono le coordinate del *voxel* di picco basato sul *template* cerebrale fornito dall'Istituto Neurologico di Montreal (*MNI*).

Figura 3.
Maggiori attivazioni negli adulti, rispetto agli adolescenti, per il contrasto (scelta 10/30 meno scelta 70/90) nelle regioni di interesse della corteccia prefrontale orbitofrontale/ventrolaterale laterale (*OFC/VLPFC*) e della corteccia cingolata anteriore (*ACC*). Il riquadro A. in alto illustra l'attivazione regionale nell'*OFC/VLPFC* sinistra (coordinate x, y, z dell'*MNI*: -44, 14, -6 mm), e nell'*ACC* destra (coordinate x, y, z dell'*MNI*: 2, 26 e 30), resa su un'immagine T1 di un solo soggetto implementata in SPM99. Il riquadro B. in basso illustra la frazione media delle modificazioni del segnale *BOLD* per gruppo, negli adulti e negli adolescenti, ai picchi di *voxel* individuati nel riquadro A. È stata inclusa anche la corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (*DLPFC*, coordinate x, y, z dell'*MNI*: -26, 24, 46) come regione di controllo, per verificare la specificità regionale delle differenze di gruppo.

mm: adulti > adolescenti, *ACC*, 2, 26, 30; *BA* 32, cfr. Figura 3, Tabella 3). Negli adolescenti l'attivazione era più intensa, rispetto agli adulti, nell'*ACC* ventrale (adolescenti > adulti, *ACC* sinistra, -2, 38, 2; *BA* 24). Al confronto tra scelta oculata e scelta rischiosa, non si riscontrava alcuna attivazione rilevabile. In tale contrapposizione (sicura > rischiosa), infatti, non è stato evidenziato alcun maggior reclutamento negli adolescenti, rispetto agli adulti.

Correlazioni con la prestazione (cfr. Tabella 4) – Per la combinazione di tutti i soggetti, è stato rilevato che il numero di scelte rischiose era negativamente correlato con l'attivazione dell'*OFC/VLPFC* sinistra e dell'*ACC* bilaterale (Tabella 4). Per gruppo, il punteggio di prestazione in esame era negativamente correlato con l'attivazione dell'*OFC/VLPFC* sinistra negli adulti e negli adolescenti, e dell'*ACC* bilaterale nei soli adolescenti (Tabella 4). Gli specifici siti di attivazione correlati con la prestazione erano molto prossimali a quelli per i quali si evidenziavano differenze di gruppo significative (come illustrato nella Figura 4). Infine, queste correlazioni non differivano in modo significativo tra adolescenti ed adulti.

Corteccia prefrontale dorsolaterale (cfr. Figura 3) – In ossequio a una ancora maggiore specificità, è stata inoltre esaminata una regione di interesse (*ROI*) che includeva la corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra. Nel gruppo combinato, come pure in ciascun gruppo considerato separatamente, era presente una significativa attivazione, ma non è stato possibile rilevare alcuna differenza di gruppo (cfr. Figura 3, coordinate *MNI* x, y, z in mm: -26, 24, 46).

Amigdala e corpo striato ventrale – Entrambe queste regioni sono risultate significativamente attivate nel campione combinato, come pure in ciascun gruppo esaminato separatamente in base alla scelta di opzioni rischiose *vs* opzioni prudenti. Tuttavia, tale attivazione non differiva tra adolescenti ed adulti. I presenti risultati vengono riportati per completezza, ma non saranno discussi qui di seguito.

Tabella 4. Correlazioni dell'attivazione delle *ROI* * Prestazione.

	OFC/VLPFC SIN			*OFC/ VLPFC* DX		
	equivk	*T*	*x, y, z*	*equivk*	*T*	*x, y ,z*
Gruppo combinato	10	2,02	-38 14 -4	-	-	-
Adolescenti	10	3,56	-28 60 -2	11	2.02	46 36 -4
Adulti	16	2,1	-48 18 0	-	-	-
	ACC SIN			*ACC* DX		
Gruppo combinato	19	2.87	-4 38 22	19	2,60	2 38 24
Adolescenti	19	2,62	-6 40 20	19	2,39	2 38 24
Adulti	-	-	-	-	-	-

Picchi di significativa correlazione negativa tra attivazione delle *ROI* nella [Scelta 1030>7090] e percentuale di scelte rischiose per tutti i soggetti combinati, e per gli adulti e gli adolescenti, separatamente. I risultati dimostrano significative attivazioni ($P < 0,05$ corretto per un piccolo volume) in piccole regioni di interesse (sfere di 3 mm di diametro) centrate sui *voxel* di picco significativamente attivati nelle correlazioni negative del gruppo combinato, degli adolescenti e degli adulti, rispettivamente. Le regioni di interesse includono le cortecce prefrontali orbitali/ventrolaterali sinistra e destra (*OFC/VLPFC* SIN, *OFC/VLPFC* DX) e il giro cingolato anteriore sinistro e destro (*ACC* SIN, *ACC* DX). L'*equivk* è la dimensione di un *cluster* di *voxel*, e x, y, e z (mm) sono le coordinate del *voxel* di picco basato sul *template* cerebrale fornito dall'Istituto Neurologico di Montreal (*MNI*).

Figura 4.
Diagramma di dispersione della correlazione negativa tra assunzione di rischio percentuale e modificazione percentuale del segnale *BOLD* nella corteccia cingolata anteriore destra, all'interno del gruppo considerato nella sua totalità.

DISCUSSIONE

Il presente è il primo articolo che prenda in esame le differenze osservabili nell'attivazione cerebrale tra adolescenti e adulti mentre attuano decisioni finalizzate ad ottenere ricompense di entità e probabilità variabili. In questo studio, è stato da noi utilizzato un compito decisionale inerente a una scelta monetaria, che ha consentito di effettuare l'analisi della scelta di un'opzione prescindendo dall'anticipazione dell'*outcome* o dalla risposta alla ricompensa. In base a modelli di discontinuità evolutive delle strutture cerebrali correlate con la ricompensa (Ernst *et al.*, 2006; Bjork *et al.*, 2004; van Leijenhorst *et al.*, 2006; Galvan *et al.*, 2006), è stato da noi predetto che negli adolescenti si sarebbe evidenziata una minore attivazione che non negli adulti, all'interno di un sistema – che include l'*OFC/VLPFC* e l'*ACC* – che contribuisce al controllo del comportamento. Generalmente, i dati hanno supportato questa previsione: la scelta di un'opzione rischiosa è infatti risultata associata a un'attivazione dell'*OFC/VLPFC* e dell'*ACC* significativamente maggiore negli adulti, rispetto agli adolescenti. In aggiunta, i punteggi di prestazione relativi all'assunzione di rischi negli adolescenti, negli adulti, nonché nel campione considerato nella sua totalità, sono risultati negativamente correlati con la presenza di attività nelle aree di interesse. Tuttavia, altre regioni della corteccia frontale (corteccia prefrontale dorsolaterale) non hanno evidenziato differenze in funzione dell'età, dimostrando in tal modo la specificità regionale dell'effetto considerato.

Adulti e adolescenti hanno riportato una prestazione simile, durante il compito loro assegnato: hanno effettuato un numero simile di scelte rischiose e vinto somme complessive di denaro simili. Tuttavia, la percentuale di scelte rischiose ad un livello di rischio moderato (opzione del 30% nella condizione in cui erano disponibili le percentuali del 30 e del 70%) è risultata negativamente correlata in modo significativo con l'età, e ciò indica che probabilmente, in un campione più ampio, sarebbe stato possibile rilevare differenze di gruppo più consistenti. Il riscontro di un margine di differenza relativamente scarso nei comportamenti volti ad assumere rischi è stato piuttosto sorprendente, data la propensione degli adolescenti a correre rischi (Arnett, 1992). Tuttavia, in un campione di dimensioni simili a quelle del campione presentato in questo studio, è stato da noi dimostrato che, quando il compito veniva somministrato ambulatorialmente, cioè, in un ambiente meno stressante che non nello *scanner* (dati non pubblicati, disponibili su richiesta), adolescenti sani (n = 19; età media, 13,5 anni) prendevano decisioni più rischiose di quanto non fossero quelle effettuate da adulti sani (n = 11; età media, 29,7 anni), $F(1,28) = 46,7$, $P = 0,02$.

Recentemente, l'attivazione cerebrale implicata nel comportamento correlato con la ricompensa è stata analizzata negli adolescenti in cinque diversi studi (May *et al.*, 2004; Bjork *et al.*, 2004; van Leijenhorst *et al.*, 2006; Ernst *et al.*, 2005; Galvan *et al.*, 2006). Utilizzando in bambini ed adolescenti un compito inerente a una remunerazione in denaro, basato sul tentativo di indovinare una carta da gioco, May e colleghi (2004) hanno riscontrato che il corpo striato ventrale, l'*OFC* mediale e laterale, e l'*ACC* erano maggiormente attivi durante le prove in cui era prevista una ricompensa che non in quelle che prevedevano una penalità o non prevedevano né ricompense, né penalità (neutre). Ciò è in linea con quanto riscontrato in precedenza, utilizzando il medesimo compito, in soggetti adulti (Delgado, Nystrom, Fissell, Noll, Fiez, 2000). Questa osservazione induce a ritenere che negli adolescenti, durante il processo di elaborazione attinente alla ricompensa, si attivino circuiti simili a quelli attivati negli adulti. Nel secondo studio (Bjork *et al.*, 2004), per effettuare un confronto diretto tra adulti e adolescenti, è stato utilizzato un compito inerente a una remunerazione in denaro basato sui tempi di reazione, ed è stato riscontrato che negli adolescenti il reclutamento del corpo striato ventrale e dell'insula di destra, nell'aspettativa di possibili vincite, era minore. L'attività neurale nella risposta agli *outcome* non differiva tra i gruppi. Bjork *et al.* (2004) hanno concluso che gli adolescenti potrebbero mettere in atto un comportamento correlato con la ricompensa nel quale la componente motivazionale è debole, ma non lo è quella consumatoria, e che la loro propensione a correre rischi potrebbe appunto andare a compensare i bassi livelli di attività delle strutture cerebrali implicate nei processi motivazionali.

Van Leijenhorst (2006) ha esaminato l'attivazione neurale associata alla scelta dell'opzione per la quale era più probabile l'esito (*outcome*) positivo. Rispetto agli adulti (18-26 anni), i bambini (9-12 anni) hanno mostrato una maggiore attivazione dell'*ACC* dorsale, e non

sono state osservate differenze nell'attivazione della corteccia orbitofrontale mediale quando sono state effettuate scelte tra due *outcome* meno probabili (possibilità di vincere un punto: 33% *vs* 66%, o 44% *vs* 55%) *vs* scelte tra due *outcome* più probabili (possibilità di vincere un punto: 11% *vs* 88%, o 22% *vs* 77%). L'analisi delle differenze di gruppo relativa alla scelta non includeva l'*OFC* laterale. Gli Autori hanno ipotizzato che la maggiore attivazione dell'*ACC* potrebbe riflettere un maggior grado di conflitto di risposta nei bambini, rispetto agli adulti, durante il processo decisionale in condizioni di incertezza. Inoltre, nei bambini il reclutamento dell'*OFC* laterale si è rivelato maggiore in caso di *feedback* negativo che non di *feedback* positivo, rispetto agli adulti, e ciò sembra deporre per un'aumentata sensibilità alla perdita. In antitesi con detto studio, un lavoro di Galvan *et al.* (2006) ha riportato una ridotta attivazione dell'*OFC* laterale nella risposta alle ricompense in adolescenti e bambini, rispetto agli adulti. Oltre ai diversissimi paradigmi usati negli studi citati (p.e., processo decisionale basato principalmente sulla probabilità *vs* tempi di reazione basati sull'*outcome* di ricompensa appresa), la discrepanza tra i risultati può forse riflettere differenti traiettorie evolutive delle risposte a *feedback* negativi *vs* *feedback* positivi. Peraltro, analogamente a quanto descritto da Ernst *et al.* (2005) nel loro studio, Galvan *et al.* hanno riportato un'aumentata attivazione del nucleo *accumbens* nella risposta alle ricompense osservata negli adolescenti, rispetto agli adulti.

Precedentemente, infine, usando il medesimo campione utilizzato in questo studio, il nostro gruppo (Ernst *et al.*, 2005) aveva evidenziato le differenze di attivazione cerebrale tra adolescenti ed adulti nella risposta agli *outcome* (fase consumatoria). Il reclutamento del nucleo *accumbens* sinistro, che è associato prevalentemente al processo di elaborazione attinente alla ricompensa (Di Chiara, Bassareo, Fenu, De Luca, Spina, Cadoni, Acquas, Carboni, Valentini, Lecca, 2004), era maggiore negli adolescenti, mentre negli adulti era maggiore l'implicazione dell'amigdala sinistra, che è associata prevalentemente all'evitamento (LeDoux, 2000). Ciò sembra indicare che la tendenza degli adolescenti a correre rischi possa parzialmente attribuirsi ad una loro più spiccata sensibilità alla ricompensa, mentre negli adulti aumenta la sensibilità al danno. Infatti, durante l'esecuzione del compito in oggetto, gli adolescenti, quando è stato chiesto loro di dare una valutazione di come si sentissero dopo aver ricevuto il *feedback*, tendenzialmente riportavano di sentirsi felici più di quanto lo riportassero gli adulti, se avevano vinto, e meno turbati di quanto si dichiarassero gli adulti, se non avevano vinto (dati non mostrati). Considerati nell'insieme, i cinque studi discussi indicano che, negli adulti e negli adolescenti, durante la prestazione correlata con la ricompensa vengono implicate reti neurali simili, ma in minore o maggior misura. È necessario comprendere le discrepanze tra questi studi alla luce delle differenze nelle caratteristiche del campione, inclusi i *range* di età, nonché le dimensioni, i paradigmi (p.e., compito inerente ai tempi di reazione, come in Bjork *et al.*, *vs* compito decisionale, come in Ernst *et al.*) e i metodi di analisi.

Il presente studio amplia i nostri precedenti risultati ed esamina l'attività delle strutture regolatrici corticali in una fase più precoce del processo decisionale: la formazione di una preferenza tra due opzioni, e l'attuazione di tale preferenza (Ernst and Paulus, 2005). Quando adulti e adolescenti sono stati comparati direttamente, è stata osservata una robusta attivazione dell'*OFC/VLPFC* laterale (*BA* 47, incluso l'opercolo frontale) e dell'*ACC* dorsale (*BA* 32), maggiormente evidente negli adulti. Inoltre, nell'*OFC/VLPFC*, detta attivazione era negativamente correlata con la prestazione legata all'assunzione di rischi, nel campione considerato nella sua totalità come in ciascun gruppo considerato separatamente, mentre l'attivazione dell'*ACC* era negativamente correlata con la prestazione legata all'assunzione di rischi nel gruppo combinato e negli adolescenti, bilateralmente. Tale risultato si contrappone a quanto riscontrato da van Leijenhorst *et al.*(2006), e cioè una riduzione dell'attivazione dell'*ACC* (*BA* 24) durante il processo di scelta di opzioni incerte negli adulti, rispetto ai bambini. Questa discrepanza potrebbe far luce sul ruolo dell'età, della pubertà e delle caratteristiche paradigmatiche nella modulazione dei circuiti di controllo cognitivo. Van Leijenhorst *et al.* (2006), nel loro studio, hanno analizzato un gruppo di bambini di età inferiore (11,3 anni) a quella dei bambini osservati nel nostro studio (13,2 anni), e hanno testato un paradigma più semplice che non alterava l'entità degli esiti (*outcome*) per incrementare la salienza del rischio. Studi futuri saranno certamente in grado di spiegare l'effetto di questi parametri di studio sulle differenze correlate con l'età nelle risposte neurali ai processi decisionali associati a scelte rischiose.

Studi neuropsicologici, della lesione, e di *neuroimaging* funzionale nell'uomo hanno individuato l'*OFC/VLPFC* (Arana *et al.*, 2003; Elliott *et al.*, 1999; Ernst *et al.*, 2002; Paulus *et al.*, 2001; Rogers *et al.*, 1999; Walton *et al.*, 2004; Rushworth, Buckley, Gough, Alexander, Kyriazis, McDonald, Passingham, 2005; Elliott, Rees, Dolan, 1999) e l'*ACC* (Bush *et al.*, 2002; Ernst *et al.*, 2004; Rogers *et al.*, 2004; Walton *et al.*, 2004; Williams *et al.*, 2004) quali substrati neurali fondamentali dei processi di *decision-making*. Spesso modulate sia dal rischio (Critchley *et al.*, 2001; Cohen *et al.*, 2005), sia dalla ricompensa (Rogers *et al.*, 2004), tali strutture si presume siano intese a supportare funzioni specifiche, specializzate per sottoregione (*e.g.*, *OFC* laterale *vs* mediale, *ACC* dorsale *vs* ventrale).

Di norma, l'*OFC/VLPFC* laterale è implicata nell'inibizione della risposta e nella flessibilità cognitiva (Nagahama *et al.*, 2001; Casey *et al.*, 2001; Cools *et al.*, 2002; O'Doherty *et al.*, 2003), rivelando il proprio ruolo

nel controllare l'azione in un contesto conflittuale (O'-Doherty *et al.*, 2003; Schoenbaum, Roesch, 2005). L'*OFC/VLPFC* continua ad evolversi durante tutta l'infanzia e l'adolescenza, ed è fortemente connessa con altre aree frontali e limbiche; ciò si dimostra di particolare utilità per l'integrazione di informazioni affettive e non affettive (Happaney, Zelazo, Stuss, 2004). Una ritardata maturazione di queste strutture, come suggerito dai presenti risultati, potrebbe concorrere a quella difficoltà di controllo del processo decisionale in funzione delle potenziali conseguenze, che tanto comunemente si osserva negli adolescenti (Chambers *et al.*, 2003).

È importante notare che, in questo studio, quasi sempre l'attivazione dell'*OFC/VLPFC* si estendeva, posteriormente e superiormente, all'interno dell'insula anteriore. Generalmente, si ritiene che l'insula sia implicata nella rilevazione ed interpretazione degli stati corporei interni (Craig, 2002; Bar-On, Tranel, Denburg, Bechara, 2003; Paulus, Rogalsky, Simmons, Feinstein, Stein, 2003), particolarmente durante la presentazione di falsi stimoli (Sanfey, Rilling, Aronson, Nystrom, Cohen, 2003) o di stimoli avversivi (Adolphs, 2002). La rappresentazione neurale degli stati fisici può attivare circuiti motivazionali (p.e., corpo striato ventrale) che determinano l'adozione o l'evitamento di comportamenti volti all'assunzione di rischi (Craig, 2002). Ciò è in linea con l'osservazione che, durante i compiti decisionali, l'insula viene spesso attivata contemporaneamente all'*OFC/VLPFC*, ed analogamente modulata dal rischio o dalla ricompensa (Ernst, Bolla, Mouratidis, Contoreggi, Matochik, Kurian, Cadet, Kimes, London, 2002; Critchley, Mathias, Dolan, 2001; Paulus, Feinstein, Leland, Simmons, 2005; O'Doherty *et al.*, 2003). I risultati da noi riportati sembrano dunque supportate per il fatto che l'attivazione dell'insula anteriore si verifichi sia negli adulti, sia negli adolescenti, durante i processi di *decision-making*, ma che tale attivazione sia più intensa negli adulti. Ciò va a corroborare quanto riscontrato in precedenza riguardo alle differenze correlate con l'età nella funzione del circuito deputato all'evitamento del danno (Ernst *et al.*, 2005).

L'*ACC* è stata associata a un notevole numero di funzioni di controllo cognitivo ed affettivo segregate in regioni (Bush, Luu, Posner, 2000). La porzione dorsale (*BA* 24, 32) è comunemente ritenuta essere l'*ACC* "cognitiva", ed è implicata nel monitoraggio del comportamento relativo ai conflitti di risposta (Krawczyk, 2002; Kerns, Cohen, MacDonald, III, Cho, Stenger, Carter, 2004; *e.g.*, Bush, Vogt, Holmes, Dale, Greve, Jenike, Rosen, 2002). La porzione ventrale (*BA* 24, 25, 32 e 33), di contro, è considerata come l'*ACC* "affettiva", ed è prevalentemente implicata nella rappresentazione della salienza emotiva degli stimoli (Phillips, Drevets, Rauch, Lane, 2003). Un precedente lavoro ha dimostrato il reclutamento di entrambe queste regioni nell'ambito di studi condotti sui processi di ricompensa (*e.g.*, Cohen, Heller, Ranganath, 2005; Rogers, Ramnani, Mackay, Wilson, Jezzard, Carter, Smith, 2004) e sulla scelta di opzioni (*e.g.*, Ernst *et al.*, 2004; Williams, Bush, Rauch, Cosgrove, Eskandar, 2004; Hadland, Rushworth, Gaffan, Passingham, 2003). I correnti risultati dimostrano l'attivazione dell'*ACC* dorsale, e ciò è in linea con quanto riportato in un precedente studio che utilizzava lo stesso compito (Ernst *et al.*, 2004), e con registrazioni *single-unit* (cioè, da un solo neurone) effettuate nell'uomo, che dimostrano il ruolo dell'*ACC* dorsale nel collegare le informazioni riguardanti la ricompensa con le appropriate azioni (Williams *et al.*, 2004). L'attivazione dell'*ACC* dorsale indica che il compito della "Ruota della Fortuna" mette alla prova la capacità cognitiva, con particolare riguardo all'abilità di risolvere i conflitti per passare all'azione, piuttosto che il processo di elaborazione emotiva della salienza dello stimolo.

È inoltre interessante il fatto che una regione ventrale dell'*ACC* si sia dimostrata più attiva negli adolescenti che non negli adulti sottoposti ad effettuare scelte rischiose. L'ipotesi da noi avanzata al riguardo è che l'aumento dell'attivazione di questa regione negli adolescenti possa riflettere una maggiore sensibilità agli stimoli emotivi, fattore che può anche contribuire ad un comportamento volto all'assunzione di rischi (Ernst *et al.*, 2005), nonché al ben noto picco di insorgenza dei disturbi dell'umore in questa fascia di età (Glied, Pine, 2002b).

Si rende tuttavia necessario menzionare qui numerosi ammonimenti. In primo luogo, il *range* di età per il campione di adolescenti è compreso tra la prima e la tarda adolescenza. È importante che, in studi futuri, siano inclusi anche bambini più piccoli, in modo da poter meglio caratterizzare la maturazione iniziale dei circuiti neurali che sottendono al controllo cognitivo. In secondo luogo, ciascun evento di scelta è preceduto da un evento di *feedback* ad un intervallo fisso di 1 secondo (*ITI*), che probabilmente fa sì che l'attivazione *feedback*-correlata influenzi l'attivazione scelta-correlata. Tuttavia, questo effetto viene attenuato dal fatto che il *feedback* comprendeva una quantità di differenti condizioni (vincite e perdite associate a ruote diverse e a differenti scelte) che sono state assegnate secondo un criterio casuale e che, pertanto, è improbabile possano dare luogo a un *bias* sistematico. In terzo luogo, sebbene le varie opzioni siano caratterizzate in funzione del rischio, sono però discordanti circa il valore atteso. Ad esempio, l'opzione del 30% ha un valore atteso (*expected value-EV*) pari a 60 (probabilità del 30% x entità della ricompensa pari a $2), rispetto all'opzione del 70%, che ha un *EV* pari a 70 (probabilità del 70% x entità della ricompensa pari a $1). Analogamente, l'opzione del 90% ha un *EV* pari a 45, e l'opzione del 10%, un *EV* pari a 40. Due sono i motivi che riducono l'eventuale apporto dell'*EV* ai risultati. Primo, le differenze dette sono relativamente contenute, ed è quindi improbabile che possano essere responsabili di differenze di attivazione significative. Secondo,

il nostro intento era predire una correlazione positiva tra attivazione ed *EV*, dato che l'*EV* rappresenta il valore di ricompensa finale di un *outcome* potenziale. Ciò è in contraddizione con quanto da noi riscontrato, e cioè che l'opzione il cui *EV* è inferiore (scelta rischiosa) è associata ad un'attivazione maggiore di quella associata all'opzione il cui *EV* è più elevato (scelta oculata). Inoltre, in un recente studio, è stato da noi dimostrato che l'attivazione dell'*ACC* era indotta dal conflitto, piuttosto che dalla rappresentazione del valore di ricompensa (Smith *et al.*, in via di revisione).

In conclusione, i presenti risultati dimostrano che negli adulti le strutture prefrontali vengono coinvolte in misura maggiore che non negli adolescenti durante la valutazione di differenti opzioni e l'effettuazione di scelte ad alto rischio, e che tale coinvolgimento è negativamente correlato con le scelte rischiose. Questa differenza nell'attivazione di aree cerebrali, unitamente ai precedenti risultati, deponenti per un reclutamento differenziale dei circuiti che sottendono al comportamento di approccio (favorito negli adolescenti) ed al comportamento di evitamento (favorito negli adulti) (Ernst *et al.*, 2005), può spiegare la propensione per l'assunzione di rischi e per la ricerca di novità in questa fascia d'età. Le modificazioni evolutive dei principali centri nervosi, e la plasticità neurale ad esse associata, durante questo periodo di transizione, suggeriscono inoltre che l'adolescenza può rivelarsi un momento di fondamentale importanza per attuare interventi finalizzati alla riduzione di comportamenti decisionali inadeguati.

Oltre a far luce sui substrati neurali dell'assunzione di rischi, questi risultati possono essere di ausilio per chiarire i processi implicati nell'eziologia dei disturbi dell'umore e dell'ansia, molti dei quali compaiono per la prima volta durante l'adolescenza (Chambers *et al.*, 2003; Pine, Cohen, Gurley, Brook, Ma, 1998; Glied, Pine, 2002a) e possono essere il risultato di anomalie dei sistemi neurali che sottendono al processo di *decision-making*. Per poter stabilire deviazioni specifiche in tali popolazioni cliniche, deve prima essere caratterizzato lo sviluppo normale. Il presente studio costituisce un primo passo verso questo traguardo. La futura ricerca che si serva di compiti come quello da noi utilizzato non potrà che accrescere la nostra comprensione sia del processo normativo di sviluppo dell'adolescenza, sia dei suoi correlati patologici.

BIBLIOGRAFIA

1. [Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. Curr Opin Neurobiol 2002;12:169-177. [PubMed:12015233]
2. Arnett JJ. Reckless Behavior in adolescence: a developmental perspective. Developmental Review 1992;12:339-373.
3. Bar-On R, Tranel D, Denburg NL, Bechara A. Exploring the neurological substrate of emotional and social intelligence. Brain 2003;126:1790-1800. [PubMed: 12805102]
4. Benthin A, Slovic P, Severson H. A psychometric study of adolescent risk perception. J Adolesc 1993;16:153-168. [PubMed: 8376640]
5. Bjork JM, Knutson B, Fong GW, Caggiano DM, Bennett SM, Hommer DW. Incentive-elicited brain activation in adolescents: similarities and differences from young adults. Journal of Neuroscience 2004;24:1793-1802. [PubMed: 14985419]
6. Buckner RL. Event-related fMRI and the hemodynamic response. Neuroimage 1998;6:373-377.

7. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends Cogn Sci 2000;4:215-222. [PubMed: 10827444]
8. Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, Rosen BR. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:523-528. [PubMed:11756669]
9. Byrnes JP. The development of decision-making. J Adolesc Health 2002;31:208-215. [PubMed:12470917]
10. Casey BJ, Forman SD, Franzen P, Berkowitz A, Braver TS, Nystrom LE, Thomas KM, Noll DC. Sensitivity of prefrontal cortex to changes in target probability: a functional MRI study. Hum Brain Mapp 2001;13:26-33. [PubMed: 11284044]
11. Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. Biol Psychol 2000;54:241-257. [PubMed: 11035225]
12. Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL, Schubert AB, Nystrom LE, Giedd JN, Castellanos FX, Haxby JV, Noll DC, Cohen JD, Forman SD, Dahl RE, Rapoport J. A Developmental Functional MRI Study of Prefrontal Activation during Performance of a Go-No-Go Task. The Journal of Cognitive Neuroscience 1997;9:835-847.
13. Chambers RA, Potenza MN. Neurodevelopment, impulsivity, and adolescent gambling. J Gambl Stud 2003;19:53-84. [PubMed: 12635540]
14. Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. Am J Psychiatry 2003;160:1041-1052. [PubMed:12777258]
15. Cohen MX, Heller AS, Ranganath C. Functional connectivity with anterior cingulate and orbitofrontale cortices during decision-making. Brain Res Cogn Brain Res 2005;23:61-70. [PubMed: 15795134]
16. Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW. Defining the Neural Mechanisms of Probabilistic Reversal Learning Using Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. Journal of Neuroscience 2002;22:4563-4567. [PubMed: 12040063]
17. Cox SM, Andrade A, Johnsrude IS. Learning to like: a role for human orbitofrontal cortex in conditioned reward. Journal of Neuroscience 2005;25:2733–2740. [PubMed: 15758183] Eshel et al. Page 11 *Neuropsychologia*. Author manuscript; available in PMC 2009 June 23.
18. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci 2002;3:655-666. [PubMed: 12154366]
19. Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ. Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. Neuron 2001;29:537-545. [PubMed: 11239442]
20. Crone EA, Bunge SA, Latenstein H, van der Molen MW. Characterization of Children's Decision Making: Sensitivity to Punishment Frequency, Not Task Complexity. Child Neuropsychol 2005;11:245-263. [PubMed: 16036450]
21. Delgado MR, Nystrom LE, Fissell C, Noll DC, Fiez JA. Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. J Neurophysiol 2000;84:3072-3077. [PubMed: 11110834]
22. Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, Acquas E, Carboni E, Valentini V, Lecca D. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. Neuropharmacology 2004;47:227-241. [PubMed: 15464140]
23. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. Biol Psychiatry 2000;48:813-829. [PubMed:11063977]
24. Durston S, Thomas KM, Yang Y, Ulug AM, Zimmerman RD, Casey BJ. A neural basis for the development of inhibitory control. Developmental Science 2002;5:F9-F16.
25. Elliott R, Newman JL, Longe OA, Deakin JF. Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. J Neurosci 2003;23:303-307. [PubMed: 12514228]
26. Elliott R, Rees G, Dolan RJ. Ventromedial prefrontal cortex mediates guessing. Neuropsychologia 1999;37:403-411. [PubMed: 10215087]
27. Ernst M, Bolla K, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, Kurian V, Cadet JL, Kimes AS, London ED. Decision-making in a risk-taking task: a PET study. Neuropsychopharmacology 2002;26:682-691. [PubMed: 11927193]
28. Ernst M, Grant SJ, London ED, Contoreggi CS, Kimes AS, Spurgeon L. Decision making in adolescents with behavior disorders and adults with substance abuse. Am J Psychiatry 2003;160:33-40. [PubMed: 12505799]
29. Ernst M, Nelson EE, Jazbec S, McClure EB, Monk CS, Leibenluft E, Blair J, Pine DS. Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. Neuroimage 2005;25:1279-1291. [PubMed: 15850746]
30. Ernst M, Nelson EE, McClure EB, Monk CS, Eshel N, Zarahn E, Leibenluft E, Zametkin AJ, Towbin K, Charney DS, Pine DS. Choice selection and reward anticipation: an fMRI study. Neuropsychologia 2004;42:1585-1597. [PubMed: 15327927]
31. Ernst M, Paulus MP. Neurobiology of decision-making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. Biol Psychiatry 2005;58:597-604. [PubMed: 16095567]
32. Ernst M, Pine DS, Hardin M. Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. Psychol Med 2006;36:299-312. [PubMed: 16472412]
33. Galvan A, Hare TA, Parra CE, Penn J, Voss H, Glover G, Casey BJ. Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. J Neurosci 2006 2006;26:6885-92.
34. Giedd JN. Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. Ann N Y Acad Sci 2004;1021:77-85. [PubMed: 15251877]
35. Glied S, Pine DS. Consequences and correlates of adolescent depression. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:1009-1014. [PubMed: 12361447]
36. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF III, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:8174-8179. [PubMed: 15148381]
37. Grunbaum JA, Kann L, Kinchen S, Ross J, Hawkins J, Lowry R, Harris WA, McManus T, Chyen D, Collins J. Youth risk behavior surveillance-United States, 2003. MMWR Surveill Summ 2004;53:1-96. [PubMed: 15152182]
38. Hadland KA, Rushworth MF, Gaffan D, Passingham RE. The anterior cingulate and reward-guided selection of actions. J Neurophysiol 2003;89:1161-1164. [PubMed: 12574489]
39. Happaney K, Zelazo PD, Stuss DT. Development of orbitofrontal function: current themes and future directions. Brain Cogn 2004;55:1-10. [PubMed: 15134839]
40. Hollingshead, AB. Four Factor Index of Social Status. Yale University Dept. of Sociology; 1975. Thesis/Dissertation
41. Holmes A, Friston KJ. Generalisability, random effects, and population inference. Neuroimage 1998;7
42. Hooper CJ, Luciana M, Conklin HM, Yarger RS. Adolescents' performance on the Iowa Gambling Task: implications for the development

of decision making and ventromedial prefrontal cortex. Dev Psychol 2004;40:1148-1158. [PubMed: 15535763]
43. Kaufman J, Birmaher B, Brent DA, Ryan ND, Rao U. K-SADS-PL. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39:1208. [PubMed: 11026169]
44. Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW III, Cho RY, Stenger VA, Carter CS. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. Science 2004;303:1023-1026. [PubMed: 14963333]
45. Krawczyk DC. Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. Neurosci Biobehav Rev 2002;26:631-664. [PubMed: 12479840]
46. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. Prog Neurobiol 2004;72:341-372. [PubMed: 15157726]
47. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. Annu Rev Neurosci 2000;23:155-184. [PubMed: 10845062]
48. Luna B, Sweeney JA. Studies of brain and cognitive maturation through childhood and adolescence: a strategy for testing neurodevelopmental hypotheses. Schizophr Bull 2001;27:443-455. [PubMed:11596846]
49. Luna B, Sweeney JA. The emergence of collaborative brain function: FMRI studies of the development of response inhibition. Ann N Y Acad Sci 2004;1021:296-309. [PubMed: 15251900]
50. Luna B, Thulborn KR, Munoz DP, Merriam EP, Garver KE, Minshew NJ, Keshavan MS, Genovese CR, Eddy WF, Sweeney JA. Maturation of Widely Distributed Brain Function Subserves Cognitive Development. Neuroimage 2001;13:786-793. [PubMed: 11304075]
51. Marsh R, Zhu H, Schultz RT, Quackenbush G, Royal J, Skudlarski P, Peterson BS. A developmental fMRI study of self-regulatory control. Hum Brain Mapp. 2006
52. May JC, Delgado MR, Dahl RE, Stenger VA, Ryan ND, Fiez JA, Carter CS. Event-related functional magnetic resonance imaging of reward-related brain circuitry in children and adolescents. Biol Psychiatry 2004;55:359-366. [PubMed: 14960288]
53. Nagahama Y, Okada T, Katsumi Y, Hayashi T, Yamauchi H, Oyanagi C, Konishi J, Fukuyama H, Shibasaki H. Dissociable Mechanisms of Attentional Control within the Human Prefrontal Cortex. Cerebral Cortex 2001;11:85-92. [PubMed: 11113037]
54. O'Doherty J, Critchley H, Deichmann R, Dolan RJ. Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. Journal of Neuroscience 2003;23:7931-7939. [PubMed: 12944524]
55. Overman WH, Frassrand K, Ansel S, Trawalter S, Bies B, Redmond A. Performance on the IOWA card task by adolescents and adults. Neuropsychologia 2004;42:1838-1851. [PubMed: 15351632]
56. Paulus MP, Feinstein JS, Leland D, Simmons AN. Superior temporal gyrus and insula provide response and outcome-dependent information during assessment and action selection in a decision-making situation. Neuroimage 2005;25:607-615. [PubMed: 15784440]
57. Paulus MP, Rogalsky C, Simmons A, Feinstein JS, Stein MB. Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. Neuroimage 2003;19:1439-1448. [PubMed: 12948701]
58. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. Biol Psychiatry 2003;54:504-514. [PubMed: 12946879]
59. Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. Arch Gen Psychiatry 1998;55:56-64. [PubMed:9435761]
60. Rogers RD, Ramnani N, Mackay C, Wilson JL, Jezzard P, Carter CS, Smith SM. Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. Biol Psychiatry 2004;55:594-602. [PubMed: 15013828]
61. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, Andrew C, Bullmore ET. Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. Neurosci Biobehav Rev 2000;24:13-19. [PubMed: 10654655]
62. Rushworth MF, Buckley MJ, Gough PM, Alexander IH, Kyriazis D, McDonald KR, Passingham RE. Attentional selection and action selection in the ventral and orbital prefrontal cortex. J Neuroscience 2005;25:11628-11636.
63. Sanfey AG, Rilling JK, Aronson JA, Nystrom LE, Cohen JD. The neural basis of economic decision-making in the Ultimatum Game. Science 2003;300:1755-1758. [PubMed: 12805551]
64. Schapiro MB, Schmithorst VJ, Wilke M, Byars AW, Strawsburg RH, Holland SK. BOLD fMRI signal increases with age in selected brain regions in children. Neuroreport 2004;15:2575-2578. [PubMed:15570155]
65. Schoenbaum G, Roesch M. Orbitofrontal cortex, associative learning, and expectancies. Neuron 2005;47:633-636. [PubMed: 16129393]
66. Segal DL, Hersen M, Van Hasselt VB. Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-III-R: an evaluative review. Compr Psychiatry 1994;35:316-327. [PubMed: 7956189]
67. Segalowitz SJ, Davies PL. Charting the maturation of the frontal lobe: an electrophysiological strategy. Brain Cogn 2004;55:116-133. [PubMed: 15134847]
68. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. Neurosci Biobehav Rev 2000;24:417-463. [PubMed: 10817843]
69. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) I: History, rationale, and description. Arch Gen Psychiatry 1992;49:624-629. [PubMed: 1637252]
70. Steinberg L. Risk taking in adolescence: what changes, and why? Ann N Y Acad Sci 2004;1021:51-58. [PubMed: 15251873]
71. Steinberg, L.; Dahl, RE.; Keating, D.; Kupfer, D.; Masten, A.; Pine, DS. Psychopathology in adolescence: integrating affective neuroscience with the study of context. Cicchetti, D., editor. New York: Wiley; 2005.
72. Talairach, J.; Tournoux, P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme Medical Publishers Inc.; 1988.
73. Tamm L, Menon V, Reiss AL. Maturation of brain function associated with response inhibition. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1231-1238. [PubMed: 12364845]
74. Tremblay L, Schultz W. Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. Nature 1999;398:704-708. [PubMed: 10227292]
75. van Leijenhorst L, Crone EA, Bunge SA. Neural correlates of developmental differences in risk estimation and feedback processing. Neuropsychologia 2006;44:2158-2170. [PubMed: 16574168] In Press
76. Vogt BA, Nimchinsky EA, Vogt LJ, Hof PR. Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. J Comp Neurol 1995;359:490-506. [PubMed: 7499543]
77. Williams ZM, Bush G, Rauch SL, Cosgrove GR, Eskandar EN. Human anterior cingulate neurons and the integration of monetary reward with motor responses. Nat Neurosci 2004;7:1370-1375. [PubMed: 15558064]
78. Zarahn E. Testing for neural responses during temporal components of trials with BOLD fMRI. Neuroimage 2000;11:783-796. [PubMed: 10860802

Il sistema endocannabinoide e le sue funzioni

Elisa Bellamoli [1]
Catia Seri [2]
Francesco Bricolo [1]
Giovanni Serpelloni [3]
Fabrizio Schifano [4]

[1] Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona - Unità di neuroscienze
[2] Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri
[3] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri
[4] Department of Pharmacy, University of Heartfordshire, United Kingdom

INTRODUZIONE

Il sistema endocannabinoide è un complesso sistema endogeno di comunicazione tra cellule. Esso è composto da recettori endocannabinoidi, i loro ligandi endogeni (gli endocannabinoidi) e le proteine coinvolte nel metabolismo e nel trasporto degli endocannabinoidi. Questo sistema è di grande importanza per il normale funzionamento dell'organismo.

Il sistema endocannabinoide prende il suo nome dalla pianta di cannabis poiché alcuni fitocannabinoidi in essa presenti, tra cui il THC, mimano gli effetti degli endocannabinoidi legandosi ai medesimi recettori. La maggior parte dei neurotrasmettitori sono stati scoperti molto prima dei recettori corrispondenti ai quali si legano per svolgere la loro azione sul Sistema Nervoso Centrale (SNC). Tuttavia nuove tecniche di studio e di ricerca hanno teso a rovesciare questa tradizione e, come già nel caso della scoperta del sistema oppioide endogeno, anche nel caso degli endocannabinoidi, essi sono stati individuati dopo la scoperta dei loro recettori, i quali erano stati identificati grazie ai fitocannabinoidi.

LE PRINCIPALI FUNZIONI DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Figura 1.
Le principali funzioni del sistema endocannabinoide in normali condizioni fisiologiche.

FUNZIONI	DESCRIZIONE DELLE RISPOSTE MEDIATE DAL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE
Funzioni cognitive superiori	- Attenzione, memoria, apprendimento - Emozioni - Capacità di prendere decisioni (decision making) e controllo del comportamento
Controllo motorio	- Controllo e coordinazione del movimento - Mantenimento della postura corporea e dell'equilibrio
Percezione del dolore e gratificazione	- Sensibilità agli stimoli dolorosi - Sensibilità agli stimoli piacevoli
Neuroprotezione	- Azione protettiva del SNC dalla sovrastimolazione o sovrainibizione esercitata da altri neurotrasmettitori
Sviluppo cerebrale	- Sviluppo neuronale - Controllo della plasticità sinaptica
Funzioni immunitarie	- Attività immunomodulatoria - Infiammazione
Funzioni sessuali e fertilità	- Processi di maturazione degli spermatozoi - Interazioni con la funzione ovarica - Effetti sulla libido
Gestazione	- Attecchimento dell'embrione - Meccanismi che regolano le prime fasi della gravidanza
Equilibrio energetico	- Regolazione dell'assunzione di cibo - Modulazione dell'omeostasi metabolica
Regolazione dell'appetito	- Modulazione della sensazione di sazietà - Sensibilità viscerale, nausea e vomito
Funzioni endocrine	- Modulazione della secrezione di ghiandole endocrine
Funzioni cardiovascolari	- Risposta vascolare (azione vasodilatatoria e ipotensiva)
Regolazione cellule neoplastiche	- Ruolo del sistema endocannabinoide nella regolazione dei processi di proliferazione cellulare alla base della crescita dei tumori

Tabella 1.
Funzioni in cui è coinvolto il sistema endocannabinoide in normali condizioni fisiologiche.

La produzione in tutto l'organismo di componenti del sistema endocannabinoide e la presenza di questo sistema in organismi di livello inferiore, indicano un ruolo vitale di questo sistema nella normale fisiologia animale, incluso l'uomo (De Petrocellis et al. 2004, McPartland et al. 2006).

In base alla localizzazione dei recettori, è stato ipotizzato che il sistema endocannabinoide sia coinvolto in un gran numero di processi fisiologici (Figura 1, Tabella 1), tra i quali il controllo motorio, la memoria e l'apprendimento, la percezione del dolore, la regolazione dell'equilibrio energetico, e in comportamenti come l'assunzione di cibo (Ameri 1999, Di Marzo 1998). Altre funzioni del sistema endocannabinoide, nella normale fisiologia, potrebbero essere correlate alle funzioni endocrine, alle risposte vascolari, alla modulazione del sistema immunitario, alla neuroprotezione (Correa et al. 2005, Van der Stelt & Di Marzo 2005, Wang et al. 2006, Idris et al. 2005, De Oliveira Alvares et al. 2006, Arenos et al. 2006, Mikics et al. 2006, Guindon et al. 2006).

RECETTORI CANNABINOIDI

Il corpo umano possiede specifici siti di legame per i cannabinoidi, distribuiti sulla superficie di molti tipi di cellule. Il nostro organismo produce i loro ligandi endogeni, chiamati endocannabinoidi, i quali si legano proprio ai recettori cannabinoidi (CB), attivandoli. Questi recettori appartengono alla numerosa famiglia dei recettori accoppiati alla proteina G (GPCR), superfamiglia della quale fa parte la maggioranza dei recettori più comuni. I GPCR sono recettori di membrana che consistono in sette domini trans membrana (7TM) con un terminale amminico extracellulare ed un terminale carbonilico intracellulare (Howlett, 2002).

Fino a qualche anno fa si pensava che esistessero solo due tipi di recettori cannabinoidi, i CB_1 (Figura 2) scoperti nel 1990 (Matsuda et al.1990, Gerard et al. 1991) e i CB_2 scoperti qualche anno dopo, nel 1993 (Munro et al. 1993, Griffin et al. 2000) ma ci sono crescenti evidenze dell'esistenza di ulteriori recettori cannabinoidi sia a livello centrale che periferico. Uno di questi potrebbe essere il recettore "orfano" accoppiato alla proteina G, denominato GPR55 (Lauckner 2008, Ryberg et al. 2007).

Localizzazione dei recettori cannabinoidi

I recettori cannabinoidi hanno differenti meccanismi di distribuzione tissutale e di segnalazione. I CB_1 sono tra i più abbondanti e i più ampiamente distribuiti GPCR

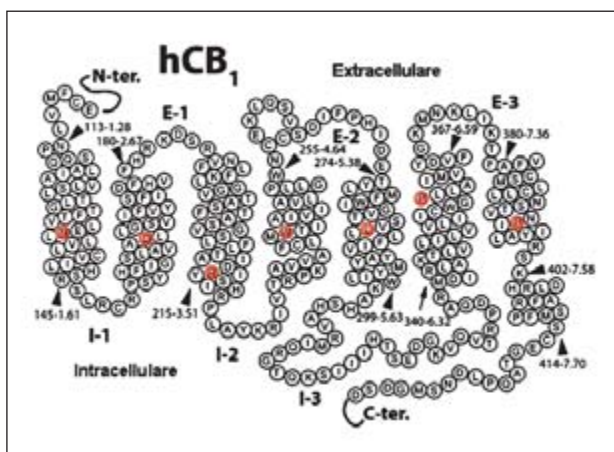



Figura 2.
Il recettore cannabinoide CB_1 ha una struttura a sette domini trans membrana (7TM) (Fonte: The endocannabinoid system handbook. ECSN 2008).

nell'encefalo. Si trovano principalmente sulle cellule nervose (neuroni) del SNC (oltre che nell'encefalo quindi, anche nel midollo spinale). A livello dell'encefalo, la distribuzione dei CB_1 (Figura 3) è particolarmente marcata nelle regioni responsabili della coordinazione motoria e del movimento (per esempio, il cervelletto, i gangli della base, nello specifico, lo striato e la substantia nigra), dell'attenzione e delle funzioni cognitive complesse come il giudizio (ad esempio, la corteccia cerebrale), dell'apprendimento, della memoria e delle emozioni (ad esempio, amigdala e ippocampo) (Biegon & Kerman 2001, Glass et al. 1997, Herkenham et al. 1990, Maileux et al. 1992, Pettit et al. 1998).

I recettori CB_1 sono presenti in minor quantità, anche in alcuni organi e tessuti periferici tra cui ghiandole endocrine, ghiandole salivari, leucociti, milza, cuore e parte dell'apparato riproduttivo, urinario e gastrointestinale.

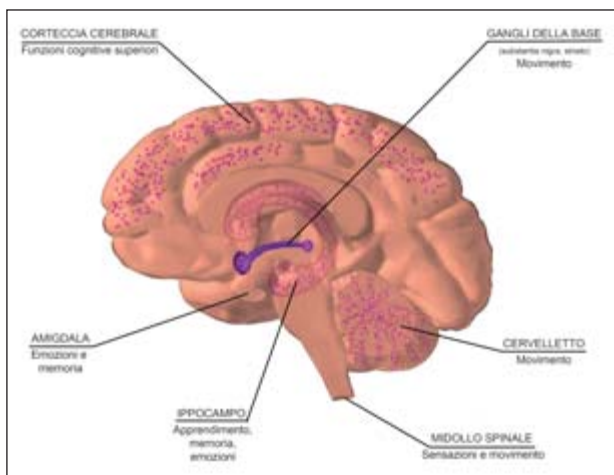



Figura 3.
Distribuzione dei recettori CB1 nel cervello. Nello specifico, le aree indicate con i puntini rosa sono quelle in cui maggiormente si lega il cannabinoide esogeno THC (Fonte: NIDA).

A differenza dei CB_1 invece, i recettori CB_2 sono espressi principalmente a livello periferico. Sono presenti prevalentemente nelle cellule immunocompetenti, tra cui i leucociti, la milza e le tonsille, il midollo osseo ematopoietico ma anche nel pancreas. Recentemente sono stati identificati anche nel SNC, pur se a basse concentrazioni (Van Sickle et al. 2005), in particolare sulle cellule gliali e microgliali.

Attività dei recettori cannabinoidi

Il ruolo dei recettori cannabinoidi è essenzialmente quello di regolare il rilascio di altri messaggeri chimici. I recettori CB_1 interferiscono con il rilascio di alcuni neurotrasmettitori e la loro attivazione protegge il SNC dalla sovrastimolazione o dalla sovrainibizione prodotta da altri neurotrasmettitori.

I recettori CB_2 invece, svolgono prevalentemente un'azione periferica con attività immunomodulatoria. Nel sistema immunitario, infatti, una delle funzioni dei recettori cannabinoidi è la modulazione del rilascio di citochine, molecole proteiche responsabili della regolazione della funzione immune e delle risposte infiammatorie.

Tipologie di cannabinoidi

Il termine cannabinoide si riferisce ad ogni composto che ha la capacità di interagire con i recettori cannabinoidi. Con la definizione di alcune sottocategorie chimiche è possibile prendere in considerazione varie forme di prodotti sia naturali che sintetici. Ad oggi sono state descritte tre tipologie di cannabinoidi: i cannabinoidi endogeni, i fitocannabinoidi, e i cannabinoidi sintetici realizzati in laboratorio a scopo terapeutico e/o di ricerca scientifica.

CANNABINOIDI ENDOGENI

Con il termine cannabinoidi endogeni o endocannabinoidi si identifica una classe di messaggeri lipidici endogeni, accomunati dalla capacità di interagire con almeno uno dei recettori cannabinoidi a livello centrale o periferico, regolando alcune funzioni fisiologiche e comportamentali. Tutti gli endocannabinoidi sono derivati di acidi grassi polinsaturi, che si differenziano, nella struttura chimica, dai fitocannabinoidi.

Gli endocannabinoidi al momento conosciuti sono i seguenti:
– N-arachidonoiletanolamide (anandamide, AEA)
– 2-arachidonoilglicerolo (2-AG)
– 2-arachidonil gliceril etere (noladina, 2-AGE)
– virodamina (O-arachidonoil etanolamina)
– N-arachidonoil-dopamina (NADA).
L'anandamide è stata isolata ed identificata nel 1992 nel cervello di maiale (Devane et al. 1992), subito dopo la

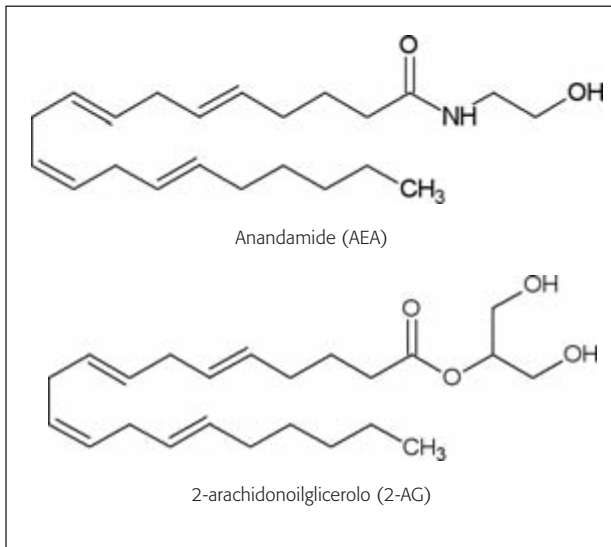



Figura 4.
Struttura dell'anandamide e del 2-arachidonoilglicerolo.

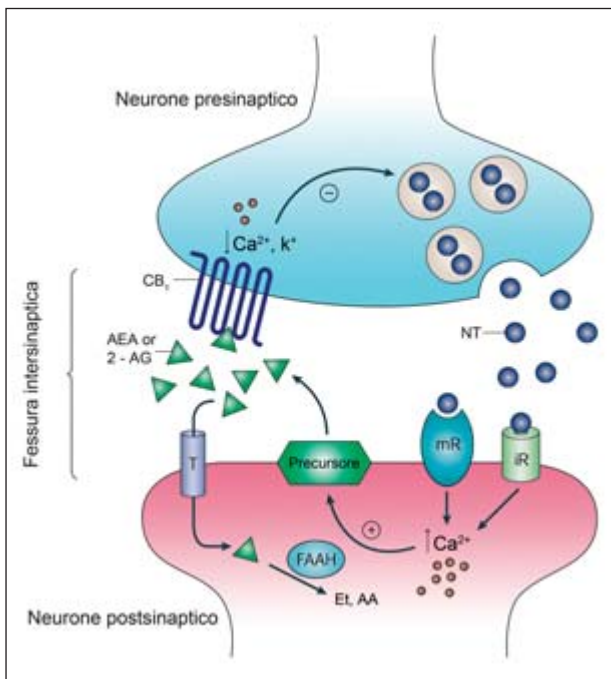



Figura 5.Il sistema endocannabinoide endogeno (Guzman, 2003).
Uno dei ruoli accertati del sistema endocannabinoide è quello di agire da neuromodulatore nel cervello. Le membrane neuronali postsinaptiche contengono i precursori degli endocannabinoidi per rilasciare gli endocannabinoidi attivi (anandamide (AEA), 2-arachidonoilglicerolo (2-AG)) nella fessura intersinaptica. La sintesi ed il rilascio avviene in seguito all'aumento degli ioni calcio (Ca^+) provocato dall'interazione di altri neurotrasmettitori (NT) con i rispettivi recettori che possono essere metabotropici (mR) o ionotropici (iR). Gli endocannabinoidi così liberati, possono funzionare da messaggeri retrogradi, legandosi ai recettori cannabinoidi CB_1 presinaptici, i quali a loro volta, inibiscono i canali del calcio voltaggio dipendente (Ca^+) e attivano quelli del potassio (K^+). Questo effetto sulla polarizzazione di membrana comporta una inibizione del rilascio di altri neurotrasmettitori (quali glutammato, dopamina, GABA). Il processo neuromodulatorio degli endocannabinoidi termina con un meccanismo di ricaptazione all'interno dei neuroni, che coinvolge la presenza di un possibile trasportatore (T) o per diffusione. Una volta all'interno del neurone, vengono degradati dal FAAH, un enzima che scinde l'anandamide (AEA) nelle sue componenti, l'acido arachidonico (AA) e l'etanolamina (Et) (Guzman, 2003).

scoperta dei recettori CB_1 e rappresenta la prima molecola endogena individuata in grado di legarsi selettivamente ad essi. Si tratta di un derivato ammidico dell'acido arachidonico, componente delle membrane cellulari. Deve il suo nome alla parola in Sanscrito "ananda" che significa "beatitudine".

L'anandamide e il 2-AG (Figura 4) costituiscono i due primi endocannabinoidi ad essere stati isolati e per questo sono anche i più studiati fino ad ora.

Sono entrambe piccole molecole lipidiche, piuttosto diverse da qualunque altro neurotrasmettitore conosciuto. A causa della loro natura lipidica, gli endocannabinoidi non vengono immagazzinati nelle vescicole sinaptiche come accade per numerosi altri neurotrasmettitori monoamminici, ma sono sintetizzati all'occorrenza dai neuroni, in seguito alla depolarizzazione della membrana e all'aumento intracellulare dei livelli del calcio (Ca^{2+}) (Freund et al. 2003, Piomelli 2003). La sintesi avviene a partire da fosfolipidi di membrana, precursori che dopo idrolisi enzimatica, ad opera di due enzimi NAPE-PLD e DAGL alfa e beta, liberano, rispettivamente, gli endocannabinoidi AEA o 2-AG dalla membrana pre o post sinaptica, nello spazio intersinaptico (Figura 5). Una volta rilasciati, i nuovi endocannabinoidi sintetizzati viaggiano in direzione retrograda lungo la fessura sinaptica, in quanto si legano ai recettori cannabinoidi sui terminali presinaptici (Freund et al. 2003). L'attivazione di recettori cannabinoidi CB_1, comporta l'inibizione dell'attività dell'adenilatociclasi, con minor produzione del secondo messaggero cAMP, avvia la chiusura dei canali Ca^{2+}, inibendo l'ingresso di ioni Ca^{2+}, e apre i canali del potassio (K^+) causando una iperpolarizzazione delle membrane. Inoltre è presente anche una attivazione di alcune chinasi, tra cui le MAP chinasi. L'inibizione o l'attivazione di canali ionici è una delle conseguenze principali che risulta dal legame degli endocannabinoidi ai loro recettori CB_1 (Szabo & Schliker 2005). Attraverso questa influenza sui canali ionici, gli endocannabinoidi possono inibire il rilascio di neurotrasmettitori dai terminali assonici, perciò hanno un ruolo importante in alcune forme di plasticità sinaptica sia a breve che a lungo termine (Chevaleyre et al. 2006, Mackie 2006).

Riassumendo, gli endocannabinoidi vengono rilasciati dai neuroni postsinaptici per agire sui terminali presinaptici. I recettori CB_1 si trovano principalmente nei terminali presinaptici del SNC. La comunicazione in questa direzione, dal "post" al "pre", viene chiamata segnalazione retrograda (Wilson & Nicoll 2002).

Successivamente, la rimozione di AEA e 2-AG dallo spazio presinaptico avviene rapidamente attraverso un processo di ricaptazione (reuptake) selettivo che suggerisce un trasporto all'interno della cellula, mediato da un trasportatore di membrana (Beltramo et al. 1997; Piomelli et al. 1999) o per diffusione passiva degli endocannabinoidi attraverso la membrana. Una volta all'interno

della cellula, gli endocannabinoidi vengono rapidamente metabolizzati con la loro conseguente disattivazione. Il metabolismo di anandamide e 2-AG avviene principalmente per idrolisi da parte di un enzima denominato FAAH specifico per l'idrolisi delle ammidi degli acidi grassi (Cravatte et al. 1996, Hillard et al. 1995, Ueda et al. 1995) e per il solo 2-AG, anche da parte della monoacilglicerol-lipasi, MAGL (Dinh et al. 2002, Goparaju et al. 1999).

DIFFERENZE TRA ENDOCANNABINOIDI E ALTRI NEUROTRASMETTITORI

Il meccanismo con il quale gli endocannabinoidi agiscono prevede quindi la loro sintesi indotta da determinati eventi, l'attivazione locale di recettori cannabinoidi, seguita da una rapida degradazione.

L'attivazione dei recettori CB_1 con gli endocannabinoidi dunque, diminuisce il rilascio di altri neurotrasmettitori. Gli endocannabinoidi vengono sintetizzati quando persiste un'intensa attività neuronale. La localizzazione dei recettori CB_1 suggerisce che potrebbero partecipare in una sorta di meccanismo di inibizione feedback dove la produzione di endocannabinoidi nelle cellule post sinaptiche inibisce il rilascio di trasmettitori. Questo fenomeno, indicato come "plasticità mediata dagli endocannabinoidi" (Mackie 2008), è un meccanismo che serve sia ad attenuare che ad aumentare l'eccitabilità neuronale, a seconda che si tratti della riduzione del rilascio di un neurotrasmettitore eccitatorio (come ad esempio il glutammato) o di uno inibitorio (il GABA). Il maggior effetto dei recettori CB_1 infatti, è spesso quello di ridurre l'apertura dei canali presinaptici del calcio. Quando i canali del calcio vengono inibiti, la capacità del terminale presinaptico di rilasciare neurotrasmettitori (come dicevamo, principalmente glutammato o GABA) è compromessa. Quindi, quando un neurone postsinaptico è molto attivo, esso rilascia endocannabinoidi, i quali reprimono sia l'impulso inibitorio che eccitatorio sul neurone. I recettori cannabinoidi svolgono dunque una sorta di azione protettiva del Sistema Nervoso Centrale dalla sovrastimolazione o sovrainibizione esercitata da altri neurotrasmettitori.

La rapida induzione della sintesi di endocannabinoidi con la conseguente attivazione dei recettori e successiva degradazione degli stessi, suggerisce che questi composti agiscono nel cervello primariamente come neuromodulatori, piuttosto che come classici neurotrasmettitori (Trezza et al. 2008).

Riassumendo, le caratteristiche peculiari che i cannabinoidi endogeni presentano rispetto agli altri neurotrasmettitori, sono le seguenti:

1. Non vengono prodotti e immagazzinati nelle vescicole come la maggior parte dei neurotrasmettitori, ma vengono prodotti rapidamente "on-demand" (solo quando necessario) a partire dai loro precursori.
2. Sono piccoli e permeabili alla membrana; una volta sintetizzati, possono diffondersi rapidamente attraverso la membrana della loro cellula di origine per influenzare le cellule vicine.
3. Vengono rilasciati dai neuroni postsinaptici per agire sui terminali presinaptici. La comunicazione in questa direzione, dal "post" al "pre", è chiamata *segnalazione retrograda;* dunque gli endocannabinoidi vengono indicati come messaggeri retrogradi. Questo tipo di messaggeri offre una sorta di sistema di feedback per regolare le forme convenzionali di trasmissione sinaptica, che ovviamente vanno dal "pre" al "post".
4. Si legano selettivamente al tipo CB_1 dei recettori cannabinoidi, che è maggiormente localizzato su determinati terminali presinaptici.

IMPORTANZA DEL RUOLO DEI CANNABINOIDI ENDOGENI NELLO SVILUPPO CEREBRALE

Oltre al suo noto coinvolgimento in specifiche funzioni corporee, il sistema endocannabinoide ha un ruolo importante in processi fondamentali dello sviluppo. Il rilascio dei cannabinoidi endogeni controlla la plasticità sinaptica, ovvero, la capacità del sistema nervoso di modificare l'efficienza del funzionamento delle connessioni tra neuroni (sinapsi), di instaurarne di nuove e di eliminarne alcune, in molte aree cerebrali comprese la neocorteccia, l'ippocampo, il cervelletto, e i gangli della base. Il signaling endocannabinoide ha un ruolo fondamentale nelle sinapsi con un chiaro continuum d'azione dallo stabilirsi delle sinapsi nell'inizio del neurosviluppo alla funzione delle sinapsi nel cervello adulto (Harkany et al. 2008). Il sistema endocannabinoide, infatti, è presente nel Sistema Nervoso Centrale fin dalle prime fasi di sviluppo cerebrale, ed esso possiede un ruolo rilevante nell'organizzazione cerebrale durante la vita pre- e postnatale (Fernandez-Ruiz et al. 2000; Fride 2004).

Recenti evidenze indicano infatti, che gli endocannabinoidi intervengono durante il neurosviluppo. Sono coinvolti nel controllo della neurogenesi, nella proliferazione dei progenitori neurali, nella migrazione e nella specificazione fenotipica dei neuroni immaturi influenzando la formazione di complessi network neuronali (Figura 6).

I recettori CB_1 compaiono durante gli stadi più precoci dello sviluppo cerebrale (Begbie et al. 2004, Buckley et al. 1998, Romero et al. 1997) e sono localizzati nelle aree di materia bianca, cioè aree composte dagli assoni dei neuroni (che nel cervello adulto sono praticamente prive di recettori CB_1) e nelle zone di proliferazione cellulare (Berrendero 1999, Wang 2003, Romero et al. 1997). La localizzazione transitoria atipica dei recettori cannabinoidi CB_1 durante il periodo perinatale suggeri-

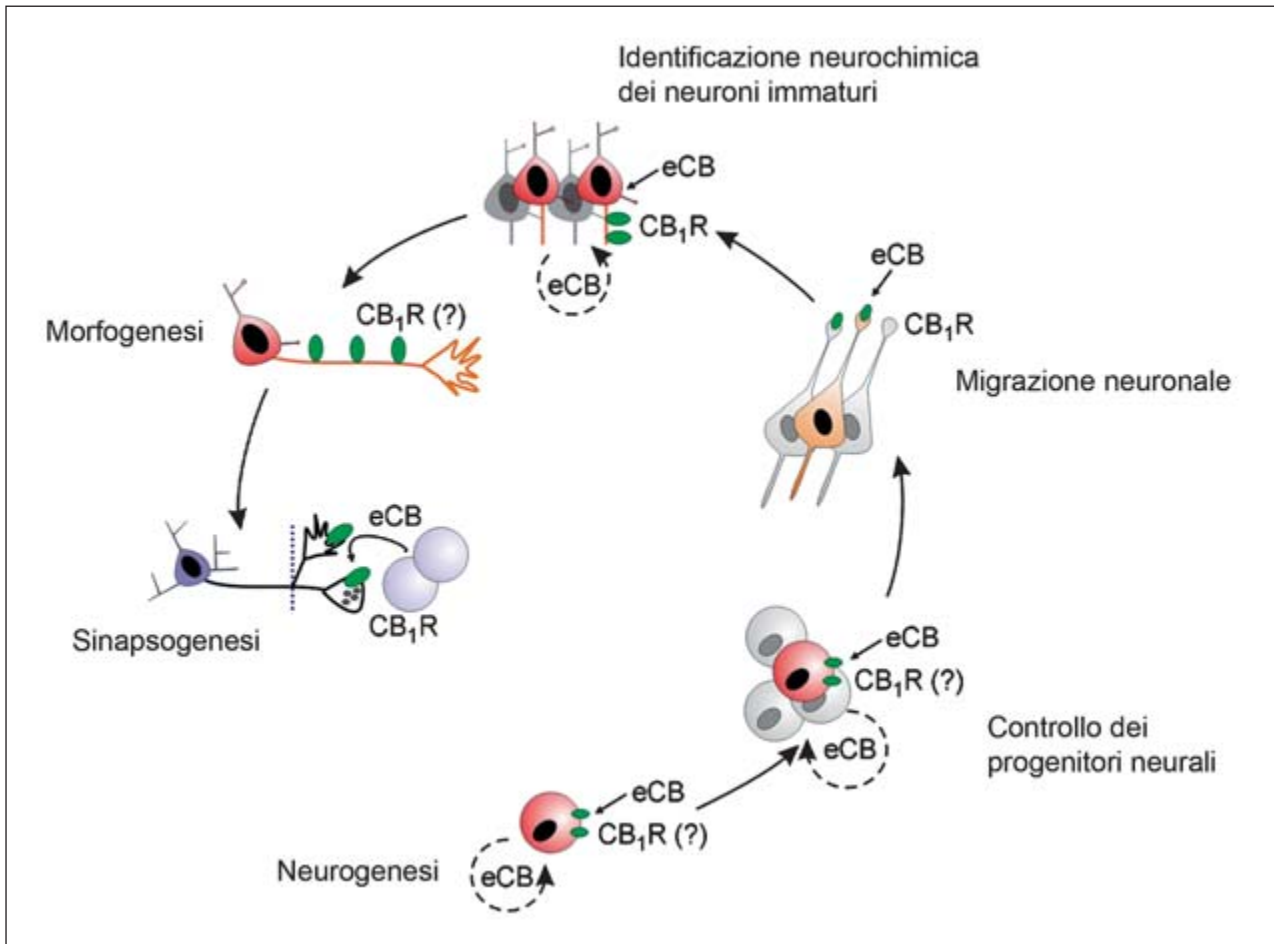



Figura 6. La specificazione neurale è controllata dagli endocannabinoidi che agiscono sui recettori cannabinoidi CB_1 (Harkany et al. 2008).
La specificazione neuronale è controllata dagli endocannabinoidi (eCBs) attraverso l'azione sui recettori CB_1 (CB_1Rs rappresentati dagli ovali verdi). Le frecce indicano il possibile coinvolgimento degli eCB nel processo di specificazione. Le frecce circolari invece si riferiscono ad un probabile meccanismo cellulare autonomo di regolazione del rilascio degli eCB. I punti interrogativi si riferiscono invece a dati che suggeriscono il possibile coinvolgimento di altri recettori sensibili ai cannabinoidi (CB_2R, GPR55) durante alcuni stadi dello sviluppo neuronale (Harkany et al. 2008).

sce uno specifico coinvolgimento del sistema endocannabinoide nello sviluppo cerebrale; esso sarebbe implicato in processi del neurosviluppo come la proliferazione, la migrazione, e la genesi delle sinapsi delle cellule nervose (Berghuis et al. 2005, 2007, Fernandez-Ruiz et al. 2000, Galve-Roperh et al. 2007, Harkany et al. 2008, Watson et al. 2008). Inoltre, la presenza dei recettori cannabinoidi CB_1 durante lo sviluppo cerebrale è stato associato ad effetti neuroprotettivi nella maturazione del SNC e delle sue funzioni (Fernandez-Ruiz et al. 2000, Fride 2004).

Recentemente è stato dimostrato che il sistema endocannabinoide aiuta lo stabilirsi di connessioni di assoni a lunga distanza (Mulder et al. 2008) e agisce come indicazione di orientamento degli assoni locali per gli interneuroni GABAergici nel cervello in fase di sviluppo (Berghuis et al. 2005, 2007).

La densità dei recettori CB_1 (Rodriguez de Fonseca et al. 1993, McLaughlin & Abood 1993) aumentano progressivamente durante lo sviluppo postnatale, con il picco poco prima dell'inizio della pubertà. I livelli del recettore cannabinoide CB_1, in seguito, diminuiscono fino a raggiungere i valori adulti (Rodriguez de Fonseca et al. 1993).

CONCLUSIONI

In conclusione, con il termine "sistema endocannabinoide" si intende un complesso insieme di ligandi, recettori, enzimi e trasportatori che svolgono molteplici funzioni nel sistema nervoso centrale e periferico, nonché in periferia. La specifica e peculiare azione di regolazione retrograda svolta da questo sistema è estremamente importante per il mantenimento di una equilibrata attivazione neuronale.

Infine, l'importante ruolo da esso svolto durante lo sviluppo neuronale, suggerisce chiaramente come una eventuale perturbazione del sistema cannabinoide endogeno, ad esempio attraverso l'utilizzo di fitocannabinoidi, possa influire in modo anche drammatico sul sistema nervoso durante lo sviluppo.

BIBLIOGRAFIA

1. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. Prog Neurobiol. 1999; 58:315-348.
2. Arenos JD, Musty RE, Bucci DJ. Blockade of cannabinoid CB1 receptors alters contextual learning and memory. Eur J Pharmacol. 2006;539:177-183.
3. Begbie J, Doherty P, Graham A (2004) Cannabinoid receptor, CB1, expression follows neuronal differentiation in the early chick embryo. J Anat 205:213-218.
4. Beltramo, M., Stella, N., Calignano, A., Lin, S.Y., Makriyannis, A., Piomelli, D., 1997. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. Science 277, 1094-1097.
5. Berghuis, P. et al. (2005) Endocannabinoids regulate interneuron migration and morphogenesis by transactivating the TrkB receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102, 19115-19120.
6. Berghuis P, Rajnicek AM, Morozov YM, Ross RA, Mulder J, Urbán GM, Monory K, Marsicano G, Matteoli M, Canty A, Irving AJ, Katona I, Yanagawa Y, Rakic P, Lutz B, Mackie K, Harkany T. Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. Science. 2007 May 25;316 (5828):1212-6.
7. Berrendero .F, Sepe N., Ramos JA., Di Marzo V., Fernandez-Ruiz JJ. (1999) Analysis of cannabinoid receptor binding and mRNA expression and endogenous cannabinoid contents in the developing rat brain during late gestation and early postnatal period. Synapse 33:181-191.
8. Biegon A., Kerman I.A. (2001) Autoradiographic study of pre- and postnatal distribution of cannabinoid receptors in human brain. Neuroimage 14:1463-1468.
9. Buckley N.E., Hansson S., Harta G., Mezey E. (1998) Expression of the CB1 and CB2 receptor messenger RNAs during embryonic development in the rat. Neuroscience 82:1131-1149.
10. Chevaleyre, V., Takahashi, K.A., Castillo, P.E., 2006. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. Annu. Rev. Neurosci. 29, 37-76.
11. Correa F., Mestre L., Molina-Holgado E., et al. The role of cannabinoid system on immune modulation: therapeutic implications on CNS inflammation. Mini Rev Med Chem. 2005;5:671-675.
12. Cravatt, B.F., Giang, D.K., Mayfield, S.P., Boger, D.L., Lerner, R.A., Gilula, N.B., 1996. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. Nature 384, 83-87.
13. De Oliveira Alvares L, Genro BP, Vaz Breda R, Pedroso MF, Da Costa JC, Quillfeldt JA. AM251, a selective antagonist of the CB1 receptor, inhibits the induction of long-term potentiation and induces retrograde amnesia in rats. Brain Res. 2006;1075:60-67.
14. De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. Br J Pharmacol. 2004;141:765-774.
15. Devane WA, Manus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science. 1992;258:1946-1949.
16. Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. Trends Neurosci. 1998;21:521-528.
17. Dinh, T.P., Carpenter, D., Leslie, F.M., Freund, T.F., Katona, I., Sensi, S.L., Kathuria, S., Piomelli, D., 2002. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99, 10819-10824.
18. Fernandez-Ruiz J., Berrendero F., Hernandez M.L., Ramos J.A. (2000) The endogenous cannabinoid system and brain development. Trends Neurosci. 23, 14-20.
19. Freund, T.F., Katona, I., Piomelli, D., 2003. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. Physiol. Rev. 83, 1017-1066.
20. Fride E. The endocannabinoid-CB(1) receptor system in pre- and postnatal life. Eur J Pharmacol. 2004 Oct 1;500(1-3):289-97. Review.
21. Galve-Roperh I, Aguado T, Palazuelos J, Guzman M, 2007. The endocannabinoide system and neurogenesis in health and disease. Neuroscientist 13, 109-114.
22. Gerard C.M., Mollereau C., Vassart G., Parmentier M. (1991) Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. Biochem J 279(Pt 1):129-134.
23. Glass M., Dragnunow M., Faull R.L. (1997) Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. Neurosci 77:299-318.
24. Goparaju, S.K., Ueda, N., Taniguchi, K., Yamamoto, S., 1999. Enzymes of porcine brain hydrolyzing 2-arachidonoylglycerol, an endogenous ligand of cannabinoid receptors. Biochem. Pharmacol. 57, 417-423.
25. Griffin G., Tao Q., Abood M.E. (2000) Cloning and pharmacological characterization of the rat CB2 cannabinoid receptor. J Pharmacol Exp Ther 292:886-894.
26. Guindon J, De Lean A, Beaulieu P. Local interactions between anandamide, an endocannabinoid, and ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in acute and inflammatory pain. Pain. 2006;121:85-93.
27. Guzmàn M. Cannabinoids: potential anticancer agents. Nature Reviews Cancer 3, 745-755 (2003)
28. Harkany T., Keimpema E., Barabàs K., Mulder J. (2008) Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development. Molecular and Cellular Endocrinology 2865 584-590.
29. Herkenham M, Lynn A, Little M, Johnson M, Melvin L, De Costa B, Rice K (1990) Cannabinoid receptor localization in brain. Proc Natl Acad Sci USA 87:1932.
30. Hillard CJ, Wilkison DM, Edgemond WS, Campbell WB. Characterization of the kinetics and distribution of N-arachidonylethanolamine (anandamide) hydrolysis by rat brain. Biochim Biophys Acta. 1995 Aug 3;1257(3):249-56.
31. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacol Rev 2002;54(2):161-202.
32. Idris AI, van 't Hof RJ, Greig IR, et al. Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. Nat Med. 2005;11:774-779.
33. Lauckner J.E., Jensen J.B., Chen H.Y., Lu H.C., Hille B., Mackie K. (2008) GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. Proc Natl Acad Sci USA 105:2699-2704.

34. Mackie, K., 2006. Mechanisms of CB1 receptor signaling: endocannabinoid modulation of synaptic strength. Int. J. Obes. (Lond). 30 (Suppl. 1), S19-S23.
35. Mackie, K. Signaling via CNS Cannabinoid Receptors. Mol Cell Endocrinol. 2008 April 16; 286(1-2): S60-S65.
36. Mailleux P, Parmentier M, Vanderhaeghen JJ (1992) Distribution of caabinoid receptor messenger RNA in the human brain: an in situ hybridization histochemistry with oligonucleotides. Neurosci Lett 143:200-204.
37. Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A.C., Bonner T.I. (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature 346: 561-564.
38. McLaughlin CR, Abood ME. Developmental expression of cannabinoid receptor mRNA. Brain Res Dev Brain Res. 1993 Nov 19;76(1):75-8.
39. McPartland JM, Matias I, Di Marzo V, Glass M. Evolutionary origins of the endocannabinoid system. Gene. 2006;370:64-74.
40. Mikics E, Dombi T, Barsvari B, et al. The effects of cannabinoids on contextual conditioned fear in CB1 knockout and CD1 mice. Behav Pharmacol. 2006;17:223-230.
41. Mulder J, Aguado T, Keimpema E, Barabas K, Ballester Rosado CJ, Nguyen L, Monory K, Marsicano G, Di Marzo V, Hurd YL, Guillemot F, Mackie K, Lutz B, Guzman M, Lu HC, Galve-Roperh I, Harkany T (2008) Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. Proc Natl Acad Sci USA 105:8760-8765.
42. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. 1993. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature 365, 61-65.
43. Pettit DA, Harrison MP, Olson JM, Spencer RF, Cabral GA. Immunohistochemical localization of the neural cannabinoid receptor in rat brain. J Neurosci Res. 1998 Feb 1;51(3):391-402.
44. Piomelli D, Beltramo M, Glasnapp S, Lin SY, Goutopoulos A, Xiang-Qun Xie, Makriyannis A. Structural determinants for recognition and translocation by the anandamide transporter. PNAS May 11, 1999 vol. 96 no. 10 5802-5807.
45. Piomelli, D., 2003. The molecular logic of endocannabinoid signalling. Nat. Rev. Neurosci. 4, 873-884.
46. Rodríguez de Fonseca F, Ramos JA, Bonnin A, Fernández-Ruiz JJ. Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages. Neuroreport. 1993 Feb;4(2):135-8.
47. Romero J, Garcia-Palomero E, Berrendero F, Garcia-Gil L, Hernandez ML, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ (1997) Atypical location of cannabinoid receptors in white matter areas during rat brain development. Synapse 26:317-323.
48. Ryberg E, Larsson N, Sjogren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, Elebring T, Nilsson K, Drmota T, Greasley PJ. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. Br J Pharmacol. 2007 Dec;152(7):984-6.
49. Szabo, B., Schlicker, E., 2005. Effects of cannabinoids on neurotransmission. Handb. Exp. Pharmacol. 327-365.
50. Trezza V., Cuomo V., Vanderschuren L.J.M.J (2008) Cannabis and the developing brain: Insights from behaviour. European Journal of Pharmacology 585 441-452.
51. Ueda, N., Kurahashi, Y., Yamamoto, S., Tokunaga, T., 1995. Partial purification and characterization of the porcine brain enzyme hydrolyzing and synthesizing anandamide. J. Biol. Chem. 270, 23823-23827.
52. Van der Stelt M, Di Marzo V. Cannabinoid receptors and their role in neuroprotection. Neuromolecular Med. 2005;7:37-50.
53. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyannis A, Piomelli D, Davison JS, Marnett LJ, Di Marzo V, Pittman QJ, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. Science. 2005 Oct 14;310(5746):329-32.
54. Wang H, Dey SK, Maccarrone M. Jekyll and Hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility. Endocr Rev. 2006;27:427-448.
55. Wang X, Dow-Edwards D, Keller E, Hurd YL (2003) Preferential limbic expression of the cannabinoid receptor mRNA in the human fetal brain. Neuroscience 118:681-694.
56. Watson S,Chambers D, Hobbs C, Doherty P, Graham A. The cannabinoid receptor, CB1, is required for normal axonal growth and fasciculation. Molecular and Cellular Neuroscience. Volume 38, Issue 1, May 2008, Pages 89-97.
57. Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid Signaling in the Brain. Science 26 April 2002: Vol. 296. no. 5568, pp. 678-682.

Il consumo di cannabis in gravidanza e i danni allo sviluppo del feto e del bambino

Elisa Bellamoli [1]
Francesco Bricolo [1]
Aldo Valentini [2]
Claudia Rimondo [3]
Catia Seri [3]
Giovanni Serpelloni [4]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, Azienda ULSS 20, Verona
[2] Divisione Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Bonifacio, ULSS 20, Verona
[3] Sistema di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza Consiglio dei Ministri
[4] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

CANNABIS E GRAVIDANZA

La cannabis e i suoi derivati sono utilizzati, e spesso abusati, dai giovani in numerosi paesi nel mondo. Un aspetto peculiare da prendere in considerazione è il fatto che tra molti di questi giovani consumatori spesso si trovano anche numerose donne in età fertile e quindi potenzialmente gravide con conseguente esposizione prenatale del feto a tali sostanze. Purtroppo, come riportato da vari studi (Fried & Smith 2001), nei Paesi occidentali la cannabis è tra le droghe illecite più abusate dalle donne incinta.

AUMENTATO PERICOLO

L'esposizione del feto alla cannabis in gravidanza espone il suo cervello, ancora in fase di sviluppo, a gravi danni fisiologici e neurologici e le conseguenze di tale esposizione possono protrarsi per tutta la vita del nascituro.

Inoltre, la nocività e la pericolosità dell'esposizione alla cannabis vengono aggravate dal fatto che, sempre più frequentemente, sul mercato illecito vengono immessi sia prodotti a base di particolari specie di cannabis, con percentuali di principio attivo anche 10 volte superiore rispetto alla cannabis tradizionale, sia miscele vegetali contenenti cannabinoidi sintetici molto più potenti del normale THC. Gli effetti di questi prodotti così potenti costituiscono un rischio ancora più elevato di causare, con il loro uso, danni al Sistema Nervoso Centrale (SNC). Nelle donne in gravidanza questo rischio si ripercuote drammaticamente sulla salute del nascituro.

SPERIMENTAZIONE *IN VITRO*

Sono numerosi gli studi che dimostrano i danni subiti dal feto a causa dell'esposizione alla cannabis in gravidanza. Tali danni vengono mostrati anche da evidenze scientifiche derivanti da ricerche condotte sia su modello animale che sull'uomo.

Per quanto riguarda la sperimentazione *in vitro*, numerose evidenze indicano che i cannabinoidi endogeni (Berrendero F., 1999) e i recettori CB_1 (Berrendero F., 1998) sono espressi nel feto del ratto e nel cervello del nascituro. Pertanto, l'esposizione del sistema endocannabinoide del ratto ai cannabinoidi esogeni è in grado di provocare effetti dannosi sul Sistema Nervoso Centrale, alterando, quindi, la normale maturazione cerebrale.

Poiché il THC è una molecola lipofila, essa può facilmente attraversare la barriera placentare. Nello specifico, un terzo del THC presente nel plasma

(Hutchings D.E., 1989) può attraversare la placenta interferendo con le interconnessioni neuronali indotte dal sistema endocannabinoide. Inoltre, è verosimile che la sovrastimolazione di questo sistema durante la fase critica dello sviluppo neuronale del feto danneggi le funzioni del sistema nervoso. Ciò è vero soprattutto in considerazione delle evidenze che indicano che l'attivazione dei recettori CB_1 da parte del THC può indurre morte delle cellule neuronali (apoptosi) (Chan G.C., 1998; Downer E.J., 2003; Downer E.J. 2007) e del fatto che il THC può influenzare la sintesi e il rilascio di cannabinoidi endogeni (Hunter S.A., 1997).

STUDI SUGLI ANIMALI

Attraverso le sperimentazioni *in vivo*, è stato verificato che l'esposizione prenatale dei roditori ai fitocannabinoidi produce in essi un'ampia lista di malformazioni fisiche, tra cui esencefalia e spina bifida (Abel E.L., 1984). Inoltre, è stato mostrato che fitocannabinoidi somministrati a ratti durante la gestazione o durante il periodo di allattamento, producono effetti marcati sullo sviluppo e sulla differenziazione del SNC della prole (Suarez I., 2004). I fitocannabinoidi, infatti, vengono velocemente trasferiti dalla madre alla prole non solo, come già evidenziato, attraverso la placenta (Martin B.R., 1977) ma anche attraverso il latte (Jakubovic A., 1973). In entrambi i casi, i fotocannabinoidi raggiungono facilmente il cervello del feto, o del neonato, in quanto la barriera ematoencefalica in soggetti a questi stadi di sviluppo, è ancora immatura (Fernandez-Ruiz J., 1992) e non svolge ancora a pieno la funzione di filtro cui è predisposta.

Inoltre, diversi studi hanno dimostrato come l'esposizione prenatale e alla nascita al THC, o ad una combinazione di THC e altri cannabinoidi, produca anomalie a lungo termine nelle funzioni cerebrali dei ratti (Suarez I., 2004; Dalterio S.L., 1986). In particolare, è stata registrata un'alterazione della sequenza temporalmente ordinata degli eventi che caratterizzano lo sviluppo dei neurotrasmettitori nel cervello dei ratti. Ciò ha inciso negativamente sulla sopravvivenza e sulla maturazione delle cellule nervose. Infine, vari studi hanno riportato che gli effetti dei cannabinoidi esogeni sulla maturazione del sistema dopaminergico (Fernandez-Ruiz J. 1992), serotoninergico (Molina-Holgado F. 1996) e degli oppioidi (Kumar A.M., 1990) comportano effetti a lungo termine sul comportamento degli animali adulti.

EVIDENZE SULL'UOMO

Nell'uomo, è noto che il sistema endocannabinoide ricopre un ruolo cruciale nello sviluppo del SNC perché modula le decisioni sulla sorte delle cellule nei progenitori neurali e influenza la migrazione, la sopravvivenza, e la differenziazione dei neuroni. Inoltre, esiste una forte relazione mesocorticolimbica tra l'organizzazione dello sviluppo del sistema endocannabinoide ed i sistemi neuronali rilevanti per l'umore, la cognizione, la ricompensa ed il comportamento finalizzato ad uno scopo. Nel cervello di un feto umano, infatti, a metà della gestazione i recettori cannabinoidi sono espressi prevalentemente nelle popolazioni di cellule mesocorticolimbiche ed il sistema degli endocannabinoidi è parte integrante della formazione di vie di proiezione e circuiti locali interneurali con le strutture mesocorticolimbiche.

Una recente review di Jutras-Aswad e colleghi (2009) ha esaminato le conseguenze neurobiologiche dell'esposizione alla cannabis durante la gravidanza e il primo periodo dopo la nascita. Il tema è stato affrontato prendendo in considerazione l'impatto che la cannabis ha sullo sviluppo dei sistemi di neurotrasmettitori rilevanti per i disturbi psichiatrici e la sua associazione con questi disordini nel corso della vita. Gli autori sostengono che l'identificazione degli individui a rischio di disturbi psichiatrici potrebbe essere agevolata dallo studio dell'esposizione intrauterina alla cannabis associato allo studio delle mutazioni genetiche dei sistemi neurali, che hanno forti relazioni con le funzioni degli endocannabinoidi, come la dopamina, gli oppiodi endogeni, il glutammato, ed il GABA. Per esempio, varie perturbazioni neuronali a livello dei circuiti dello striatopallido (proencefaline ed il recettore D_2 della dopamina), evidenti nel cervello di un feto umano, possono essere alla base di comportamenti impulsivi e di altri disturbi che si manifestano negli adulti esposti all'uso di cannabis durante la vita intrauterina.

Si suppone, infine, che l'esposizione fetale alla cannabis alteri lo sviluppo della corteccia prefrontale e del circuito fronto-striato-pallido, che sottostanno al controllo inibitorio (Jutras-Aswad et al. 2009) (Figura 1).

ESOCANNABINOIDI E SVILUPPO DEL SNC

Il ruolo degli esocannabinoidi di origine vegetale (fitocannabinoidi), i fitocannabinoidi, nel controllo del destino delle cellule neurali è una questione complessa che viene influenzata dalla natura dell'insulto (dose, tempo di esposizione e via di assunzione della sostanza), dal tipo di cellule del sistema nervoso centrale, dallo stadio di differenziazione della cellula e dal particolare fitocannabinoide utilizzato.

Un altro aspetto da prendere in considerazione è che i fitocannabinoidi, in particolare il THC, possono avere la capacità di indurre l'attivazione di eventi intracellulari che possono culminare nella morte prematura della cellula. Si può ipotizzare infatti che, quando il cervello immaturo viene esposto ai fitocannabinoidi attraverso l'assunzione di cannabis da parte della madre, si verifichi un'attivazione irregolare di segnali che inducono alla morte cellulare. Ciò potrebbe avere effetti marcati sullo

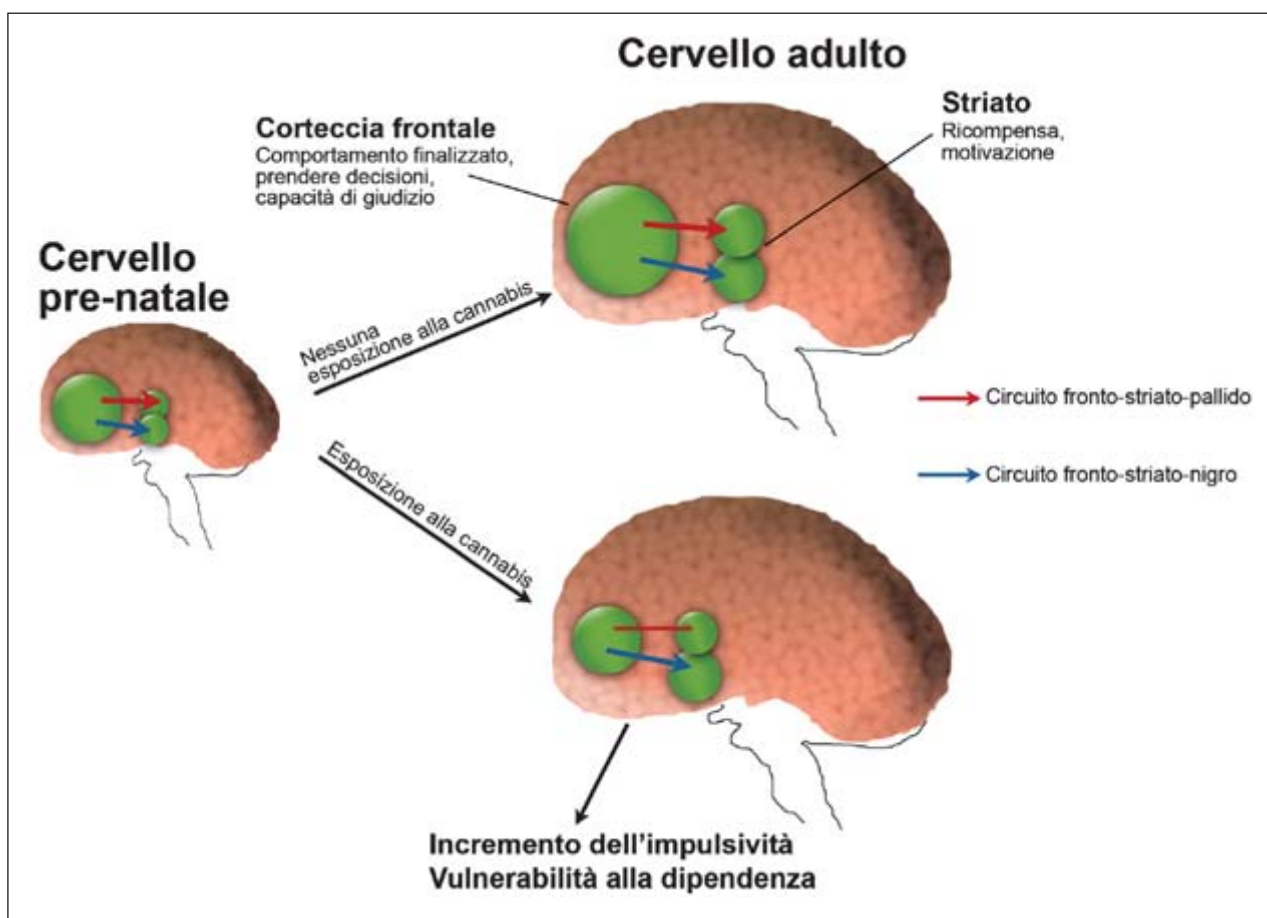



Figura 1.
Diagramma concettuale che mostra gli effetti ipotizzati dell'esposizione prenatale alla cannabis sull'organizzazione funzionale delle vie frontostriate e le conseguenze comportamentali associate. Si ipotizza che l'esposizione del feto alla cannabis alteri lo sviluppo della corteccia prefrontale e del circuito fronto-striato-pallido, che sottostanno al controllo inibitorio (Jutras-Aswad et al. 2009).

sviluppo e la differenziazione del SNC nel feto (Downer & Campbell 2010).

Evidenze crescenti sostengono che il sistema endocannabinoide possiede un importante ruolo nello sviluppo del SNC in strutture del cervello rilevanti per l'umore, la cognizione e la gratificazione, come il già citato sistema mesocorticolimbico. I circuiti neurali mesocorticolimbici rimangono vulnerabili alle disfunzioni nel corso della vita. Ciò significa che tali circuiti potrebbero essere sensibili agli eventi relativi allo sviluppo cerebrale ed agli eventi ambientali stressanti in grado, a loro volta, di influenzare il sorgere ed il corso di disturbi neuropsichiatrici, quali la schizofrenia.

EFFETTI DEL THC SUL SISTEMA DI NEURO-TRASMETTITORI

Sorprendentemente, sono pochi gli studi disponibili che si sono occupati di indagare gli effetti sul sistema endocannabinoide dell'esposizione alla cannabis durante lo sviluppo fetale. La maggior parte dei dati disponibili si riferiscono infatti agli effetti del THC sui recettori CB_1. Nessuno studio ha valutato, però, gli effetti dell'esposizione prenatale al THC sui livelli di AEA e il 2-AG, i due principali endocannabinoidi. Tuttavia, è stato dimostrato che l'assunzione di THC negli adolescenti, il cui cervello è ancora in fase di maturazione, aumenta la concentrazione di AEA nel nucleo accumbens e altera la normale correlazione esistente tra AEA e 2-AG nello striato e nella corteccia prefrontale (Ellgren et al. 2008). È chiaro, quindi, che i cannabinoidi esogeni potrebbero interferire con i meccanismi di comunicazione neuronale ed interagire con altri sistemi di neurotrasmettitori (Trezza et al. 2008).

Ci sono inoltre, molte evidenze circa il fatto che l'esposizione agli esocannabinoidi durante periodi critici per lo sviluppo cerebrale possa incidere sullo sviluppo di molti sistemi di neurotrasmettitori. In particolare, alcuni studi hanno dimostrato gli effetti dei cannabinoidi sulla maturazione del sistema colinergico (Fernandez-Ruiz et al., 2000; Hernandez et al., 2000), serotoninergico (Molina-Holgado et al. 1996, 1997), GABAergico (Garcia-Gil et al., 1999), glutamatergico (Suarez et al., 2004) e del sistema degli oppioidi (Kumar et al., 1990; Vela et al., 1998; Wang et al., 2006).

Poiché un terzo del THC del fumo di cannabis arriva fino alla placenta (Hurd et al. 2005), è necessario capire se l'esposizione ai derivati della cannabis durante lo sviluppo cerebrale possa interferire con le sequenze temporali rigidamente ordinate degli eventi che caratterizzano l'ontogenesi (sviluppo biologico del singolo essere vivente dalla fase embrionale allo stadio adulto) del SNC. La presenza di recettori cannabinoidi nella placenta e nel cervello del feto costituisce dunque un bersaglio su cui i cannabinoidi possono agire e mediare azioni negative dell'esposizione prenatale alla cannabis (Park et al. 2003).

Nella revisione più recente sull'argomento, E.J. Downer e V.A. Campbell (2010), esaminano l'influenza dei fitocannabinoidi sul destino delle cellule neurali, con particolare accento su come il periodo di esposizione alla marijuana (neonatale vs puberale vs adulti) potrebbe influenzare le attività neurotossiche dei composti fitocannabinoidi. Gli studi citati in questa revisione mostrano che i fitocannabinoidi inducono effettivamente diversi gradi di danno alle cellule del SNC. A sostegno di ciò, secondo Jutras-Aswad (2009), considerato che i processi che riguardano lo sviluppo cerebrale, tra cui la selezione dell'obiettivo postsinaptico e la differenziazione funzionale degli assoni in via di sviluppo, avvengono all'inizio del periodo prenatale e necessitano di essere accuratamente orchestrate per garantire il corretto sviluppo del cervello. L'esposizione alla cannabis durante questo periodo critico è in grado di alterare le connessioni neuronali inducendo una modulazione sovrafisiologica del sistema endocannabinoide e danneggiando la precisione temporale dei meccanismi di comunicazione del sistema endocannabinoide; ciò altera la genesi delle sinapsi e lo sviluppo di alcuni circuiti neuronali (Jutras-Aswad et al., 2009).

MODIFICHE DELLA STRUTTURA CEREBRALE

Recenti studi hanno osservato, con una tecnica strumentale, come l'esposizione a cannabis durante la gravidanza possa influenzare negativamente la struttura cerebrale. Utilizzando la tecnica di risonanza magnetica nucleare per immagini (MRI) è stato, infatti, evidenziato un ridotto volume della sostanza grigia corticale e parenchimale in bambini di età compresa tra i 10 e i 14 anni che erano stati esposti a cannabis durante la gestazione (Rivkin M.J., 2008). Infine, l'esposizione fetale alla cannabis è associata anche a minor peso e ridotta circonferenza cranica del bambino alla nascita (El Marroun H., 2010).

ALTERAZIONI COGNITIVE, COMPORTAMENTALI E PSICHIATRICHE

Alcuni studi sull'esposizione prenatale alla cannabis hanno riportato tassi aumentati di distress fetale, ritardo nella crescita, oltre che ai già riportati risultati negativi nello sviluppo cerebrale (Day et al., 1994; Fried, 1995; Hurd et al., 2005). L'uso di cannabis da parte della madre durante la gravidanza ha, infatti, delicati effetti sul funzionamento neuropsicologico del figlio. Tali effetti sono stati indagati attraverso studi longitudinali.

Dai 3 ai 4 anni, i bambini di madri che avevano fatto un uso cronico di cannabis durante la gravidanza hanno mostrato deficit nella memoria, nei compiti verbali e percettivi, e nel ragionamento verbale e visivo, anche dopo il controllo con variabili potenzialmente confondenti (Day et al., 1994; Fried & Watkinson, 1990). È stata, inoltre, trovata una ridotta performance nella memoria a breve termine e nel ragionamento verbale e quantitativo anche nei bambini di 6 anni le cui madri avevano riferito di aver fumato una o più sigarette di marijuana al giorno durante il periodo di gestazione (Goldschmidt et al., 2008).

Altri studi hanno evidenziato disturbi della memoria in bambini di 2 anni in seguito ad esposizione prenatale alla cannabis (Fried P.A., 1990) e disturbi sia della memoria a breve termine che del ragionamento verbale ed astratto in bambini di 3 anni, figli di madri consumatrici di cannabis (Griffith D.R., 1994).

Nei bambini attorno ai 9 anni di età, l'esposizione prenatale alla cannabis è stata associata a ridotte capacità di ragionamento astratto e visivo, scarse prestazioni in compiti che riflettono le funzioni esecutive (ad esempio, l'integrazione visuo-motoria e il problem solving), e deficit nella lettura, nello spelling e nel rendimento scolastico (Fried et al., 1998; Fried & Watkinson, 2000; Goldschmidt et al., 2004; Richardson et al., 2002). È stato dimostrato, inoltre, che la debolezza nel funzionamento visuo-cognitivo in figli le cui madri avevano fatto uso di cannabis persiste anche all'inizio dell'adolescenza (Fried et al., 2003).

Inoltre, il consumo di cannabis durante la gravidanza provoca gravi effetti di tipo motorio. Uno studio infatti (Astley S.J., 1990), ha evidenziato che l'esposizione del feto alla cannabis è associata a tremori e scatti incontrollati e ad una risposta alterata alle stimolazioni visive nei neonati (Fried P.A., 1995).

Studi di neuroimaging condotti su giovani adulti tra i 18 e i 22 anni hanno evidenziato che l'esposizione in utero alla cannabis ha un'influenza negativa sui circuiti neurali coinvolti in aspetti del funzionamento esecutivo, inclusi l'inibizione della risposta e la memoria di lavoro visuo-spaziale (Smith et al., 2004, 2006).

L'esposizione prenatale alla cannabis sembra associata anche a scarsa attenzione nei bambini di 4 anni (Noland et al., 2005). Questa condizione si accentua quando i bambini raggiungono i 6 anni di età: rispetto ai figli delle madri che non avevano fatto uso di cannabis in gravidanza, i bambini nati da madri che invece ne avevano fatto uso risultavano essere più iperattivi, disattenti ed impulsivi (Fried et al., 1992; Leech et al., 1999). All'età

di 10 anni, poi, i bambini che erano stati esposti alla cannabis prima della nascita avevano manifestato un incremento di iperattività, disattenzione e impulsività. Tra questi soggetti, inoltre, si registrava un incremento del tasso di delinquenza rispetto ai figli di donne che non avevano assunto cannabis in gravidanza (Fried et al., 1998; Goldschmidt et al., 2000).

Secondo uno studio (Gray K.A. et al., 2005), i bambini esposti alla cannabis mostrano anche una maggior possibilità di sviluppare depressione infantile intorno ai 10 anni d'età (Gray K.A., 2005). Inoltre, Day e colleghi (2006) hanno trovato che i figli di donne che hanno fatto un uso cronico di cannabis durante la gravidanza, a 14 anni, non solo riferiscono di usare questa sostanza più frequentemente dei figli di madri che non hanno usato la cannabis, ma dichiarano di aver iniziato ad utilizzarla anche ad un'età più precoce.

Infine, uno studio suggerisce che le anomalie del SNC in seguito ad esposizione alla cannabis potrebbero essere subcliniche durante l'infanzia e manifestarsi più tardi nel tempo (Astley S.J., 1990). L'esposizione fetale non avrebbe, quindi, effetti transienti, ma comporterebbe delle differenze neurocognitive in bambini esposti alla cannabis rispetto a quelli appartenenti ad un gruppo di controllo, in particolare per quanto riguarda le funzioni esecutive, l'attenzione e la stimolazione visiva (Fried P.A., 1995, 2001).

GENETICA

L'assunzione della cannabis in gravidanza può influire anche sul corredo genetico del feto. Gli esocannabinoidi, infatti, potrebbero incidere sull'espressione di geni che sono importanti per lo sviluppo del sistema nervoso, portando a disordini dei neurotrasmettitori e a disturbi comportamentali (Gomez et al., 2003), come quelli sopra evidenziati.

L'impatto patogenetico dei fitocannabinoidi sul SNC, inoltre, è stato sottolineato anche da una serie di studi epidemiologici e clinici che documentano il comportamento impulsivo, i deficit sociali, i danni cognitivi, il consumo di sostanze d'abuso, e i disordini psichiatrici (ad esempio, schizofrenia, depressione, e ansia) in individui adulti che erano stati esposti alla cannabis durante la vita intrauterina e all'inizio dell'adolescenza (Arsenault et al., 2002; Fried & Watkinson, 2001; Huizink et al., 2006; Kandel 2003; Patton et al., 2002; Porath & Fried, 2005; Richardson et al., 1995).

CANNABIS E MALTRATTAMENTO DEL FETO: UN'IPOTESI GIURIDICA

Dalla letteratura risulta evidente che i danni subiti dal feto, sia a livello strutturale che funzionale, possono essere molto gravi e determinare delle marcate alterazioni di quelli che sarebbero potuti essere uno sviluppo ed una vita normale. A tal proposito, è interessante evidenziare che, come riportato da Kuczkowski (2007), in alcuni Stati americani l'esposizione intrauterina del feto alle droghe, inclusa la cannabis, viene considerata, ai sensi di legge, una forma di maltrattamento e di abuso nei confronti del feto. In quanto membri maggiormente vulnerabili della società, infatti, ai bambini deve essere garantita protezione da qualsiasi forma di abuso inflitta loro dagli adulti, inclusi i loro stessi genitori. L'essere più vulnerabile di un bambino è un feto che, nonostante sia un essere a sé, dipende dalla madre che l'ha concepito. L'incapacità, e l'impossibilità, del feto di proteggersi da qualsiasi forma di danno, quindi, pone la questione sulla necessità di applicare la protezione riservata al bambino anche ad esso, prima di venire alla luce. Ciò implicherebbe, quindi, che l'uso di droghe in gravidanza, inclusa la cannabis, costituirebbe una forma di danno nei confronti del feto della quale ne sarebbe responsabile la madre, anche da un punto di vista giuridico.

CANNABIS E ALLATTAMENTO

La maggior parte delle droghe e dei farmaci assunti dalla donna durante il periodo dell'allattamento è in grado di raggiungere il latte materno, modificandone la produzione, la quantità e la composizione. Ciò costituisce un pericolo per la salute del lattante che, in questo modo risulta esposto alla tossicità delle stesse sostanze assunte dalla madre.

Una recente revisione della letteratura sull'argomento (Bibiana F., 2010) riporta i risultati scientifici relativi a diverse droghe, incluso il Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC). Come già ribadito, il THC è una molecola altamente liposolubile che si distribuisce rapidamente nel tessuto adiposo e nel cervello ed è in grado di legarsi alle proteine plasmatiche. Il THC viene escreto anche nel latte materno, dove si accumula, e viene assorbito e metabolizzato dal lattante attraverso l'allattamento (Briggs G.G., 2008).

Il metabolismo del THC avviene nel fegato. A causa della circolazione enteroepatica e della sua liposolubilità, il THC viene metabolizzato molto lentamente. La sua emivita, infatti, è di circa 20-36 ore (Bennett P.N., 1997) ma nelle consumatrici croniche questo periodo può raggiungere i 4 giorni, anche a causa dell'immagazzinamento del THC nel grasso corporeo. Questo significa che consumare cannabis anche poche ore prima dell'allattamento, non protegge il bambino dall'esposizione al THC; la molecola si ritroverà, infatti, nel latte materno ancora per diverse ore.

Uno studio suggerisce che il THC viene escreto nel latte materno in quantità moderate. Tuttavia, nel caso di un uso cronico di cannabis, il THC si può accumulare

fino a raggiungere concentrazioni elevate tanto che nelle consumatrici di ingenti quantità di cannabis, il rapporto tra concentrazione di THC nel latte rispetto alla concentrazione plasmatica, può raggiungere livelli di 8:1 (Perez-Reyes M., 1982).

Gli effetti a breve termine che possono manifestarsi nel bambino in seguito ad esposizione al THC attraverso l'allattamento, sono numerosi e includono la sedazione, la letargia, la debolezza ed uno scarso appetito (Liston J., 1998).

Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine, invece, non ci sono molti studi di letteratura scientifica disponibili ma è noto che l'esposizione al THC è in grado di influenzare il normale sviluppo del cervello del bambino, condizione che si verifica quando l'allattamento avviene da parte di madri consumatrici di cannabis.

Un altro studio ha evidenziato che l'esposizione al THC attraverso il latte materno durante il primo mese di vita, può risultare in una diminuzione dello sviluppo motorio che è osservabile già al primo anno di vita del bambino (Astley S.J., 1990).

Infine, è da segnalare che l'accademia americana di pediatria (AAP) considera assolutamente controindicato il consumo di cannabis durante l'allattamento.

EFFETTI DELL'ESPOSIZIONE DEL FETO AD ALTRE SOSTANZE DURANTE LA GRAVIDANZA

Alcol e gravidanza

Uno studio ha valutato gli effetti dell'esposizione prenatale all'alcol sul comportamento dei bambini, valutando sia le dosi che le modalità di assunzione nel tempo. La ricerca ha coinvolto circa 2000 donne partorienti nell'ovest dell'Australia (1995-96) le quali sono state invitate a partecipare ad uno studio longitudinale per valutare l'esposizione prenatale all'alcol e lo sviluppo di disturbi comportamentali nel futuro bambino. Le partecipanti sono state intervistate tre mesi dopo il parto; l'85% sono state inoltre seguite per 2 anni, il 73% per 5 anni, il 61% fino agli 8 anni del bambino. Dai risultati è emerso che un consumo medio o elevato di alcol, soprattutto nel primo trimestre di gravidanza, determina l'incremento della probabilità che il bambino sviluppi problemi di ansia e depressione. È stato inoltre definito che questo incremento dipende dalla quantità di alcol assunta. Un elevato consumo di alcol durante l'ultimo periodo della gravidanza aumenta, invece, la probabilità che il soggetto sviluppi comportamenti aggressivi durante la crescita (O'Leary CM,2010).

Una recente revisione della letteratura scientifica che ha preso in esame 21 studi caso-controllo, ha evidenziato che l'insorgenza di una rara forma di leucemia, la leucemia mieloide acuta (LAM), potrebbe essere favorita nei bambini le cui madri avevano consumato alcol durante la gravidanza. Nella revisione è stato analizzato il tipo di leucemia sviluppata dai bambini, l'età della diagnosi, il tipo di bevande alcoliche assunte dalla madre durante la gravidanza e il trimestre in cui l'alcol era stato assunto. L'assunzione di alcol durante la gravidanza è stata significativamente associata ad un aumentato rischio di insorgenza della LAM, tumore che colpisce le cellule del midollo osseo. L'associazione tra assunzione di alcol durante la gravidanza e LAM è stata osservata per casi di cancro diagnosticati in bambini nella fascia di età compresa tra gli zero e i quattro anni (Latino-Martel, 2010).

Metamfetamina e gravidanza

Impiegando tecniche di imaging a risonanza magnetica (MRI) in diffusione (diffusion tensor imaging, DTI), è stato possibile tracciare mappe dell'orientamento spaziale delle strutture della sostanza bianca in un gruppo di 29 bambini esposti alla metamfetamina per assunzione da parte della madre in gravidanza e in un gruppo di controllo (37 bambini, età compresa tra i 3 e i 4 anni). Le risonanze hanno permesso di individuare un minore coefficiente di diffusione apparente nell'area frontale e parietale dei bambini esposti alla metamfetamina durante lo sviluppo fetale, rispetto al gruppo di controllo. Ciò corrispondeva ad una maggiore densità dendritica e spinale, suggerendo alterazioni a carico della maturazione della sostanza bianca (Cloak CC, 2009).

Un altro studio di MRI molto recente, ha analizzato le risonanze magnetiche di 61 bambini di età compresa tra i 5 e i 15 anni. Di questi, 21 avevano subito una esposizione prenatale alla metamfetamina, 18 a metamfetamina e alcol, 13 un'esposizione ad elevate quantità di alcol ma non metamfetamina. Nella ricerca sono stati coinvolti anche 27 bambini che non erano stati esposti durante lo sviluppo fetale, ad alcuna droga (gruppo di controllo). I ricercatori hanno osservato nelle risonanze dei bambini con esposizione prenatale alle droghe, una differenza nel volume di alcune aree del cervello, rispetto al gruppo di controllo. Le aree cerebrali interessate a questa variazione includevano lo striato, il talamo ed alcune regioni della corteccia. È stata inoltre evidenziata una riduzione particolarmente marcata del volume dello striato nei bambini con esposizione prenatale ad alcol e metamfetamina, rispetto a quelli esposti solo all'alcol (Sowell ER et al. 2010).

Cocaina e gravidanza

L'esposizione prenatale alla cocaina è causa di malformazioni morfologiche cerebrali con successive manifestazioni di disturbi comportamentali. L'assunzione della cocaina in gravidanza innescherebbe un meccanismo di inibizione dello sviluppo delle cellule progenitrici neuronali (e/o la loro apoptosi), e giocherebbe un ruolo fondamentale nel provocare queste anomalie (Lee C-T, 2008).

L'esposizione prenatale alla cocaina comporta inoltre, una compromissione del sistema cerebrale responsabile delle funzioni di regolazione comportamentale ed emozionale. Uno studio condotto da un gruppo di ricercatori dell'Università di Buffalo di New York, si è proposto di esaminare il ruolo dell'esposizione prenatale alla cocaina e dei fattori di rischio associati alla reattività e al controllo infantili, in un modello di studio umano. L'ipotesi era che i bambini esposti alla cocaina dimostrassero una reattività e un eccitamento elevati e una minore capacità di controllo in situazioni di tensione/frustrazione. I risultati dell'indagine, che ha coinvolto 167 coppie madre-neonato, hanno dimostrato come i neonati (87) esposti precocemente alla cocaina reagivano con reazioni di rabbia e tristezza all'aumentare dello stress e in modo più rapido rispetto al gruppo di controllo. È stato inoltre osservato che mentre i neonati del gruppo di controllo cambiavano strategie comportamentali per far fronte alla crescente tensione, i neonati esposti alla cocaina reagivano ripetendo sempre le medesime strategie. L'esposizione prenatale alla cocaina rende quindi i neonati più reattivi a situazioni di stress crescente, ma incapaci di variare il numero di strategie di controllo per far fronte a tali situazioni. Inoltre è stato osservata una correlazione tra peso del bambino alla nascita e regolazione del comportamento. Bambini nati più piccoli, mostravano una reattività superiore rispetto ai bambini che pesavano di più alla nascita (esposizione a minore cocaina per peso corporeo) (Eiden RD, 2009).

Nicotina e gravidanza

L'esposizione prenatale alla nicotina, aumenterebbe il rischio di morte improvvisa dei lattanti (Sids) durante il primo anno di vita.

Uno studio condotto da alcuni ricercatori presso il Dipartimento di medicina neonatale del Karolinska Institute (Svezia), ha esaminato 36 neonati, di cui 19 provenienti da famiglie di non fumatori e 17 con madri fumatrici. È stata registrata la pressione sanguigna dei neonati durante il riposo, ad intervalli ciclici; alla prima e alla terza settimana, al 3 mese ed infine ad un anno dall'inizio dell'osservazione. I risultati hanno rilevato anomalie nella pressione sanguigna e nella frequenza cardiaca dei bambini con madri fumatrici. Quando questi soggetti venivano sollevati da una posizione supina registravano ulteriori aumenti di pressione sanguigna e frequenza cardiaca. Tuttavia, a un anno di età queste anomalie tendono a diminuire. L'importanza di questo studio è che viene dimostrato per la prima volta come l'esposizione prenatale alla nicotina possa condurre a modifiche durature del meccanismo di controllo della pressione sanguigna del bambino, aumentando il rischio di Sids (Cohen G, 2010).

BIBLIOGRAFIA

1. Abel E.L. Effects of delta 9-THC on pregnancy and offspring in rats. Neurobehav Toxicol Teratol 1984; 6: 29-32
2. Arsenault L., Cannon M., Poulton R., Murray R., Caspi A., Moffit T.E. (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. BMJ 325:1212-1213
3. Astley S.J., Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. Neurotoxicol Teratol 1990;12: 161-8.
4. Bennett P.N. (1997) Drugs and human lactation. Elsevier, Amsterdam
5. Berrendero F., Garcia-Gil L., Hernandez M.L., et al. Localization of mRNA expression and activation of signal transduction mechanisms for cannabinoid receptor in rat brain during fetal development. Development 1998; 125: 3179-88
6. Berrendero F., Sepe N., Ramos J.A., Di Marzo V., Fernandez-Ruiz J.J. Analysis of cannabinoid receptor binding and mRNA expression and endogenous cannabinoid contents in the developing rat brain during late gestation and early postnatal period. Synapse 1999; 33: 181-91
7. Bibiana Fríguls & Xavier Joya & Oscar García-Algar & C. R. Pallás & Oriol Vall & Simona Pichini. A comprehensive review of assay methods to determine drugs in breast milk and the safety of breastfeeding when taking drugs. Anal Bioanal Chem. 2010
8. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk, 7th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia and London, 2008
9. Chan G.C., Hinds T.R., Impey S., Storm D.R.. Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydrocannabinol. J Neurosci 1998; 18: 5322-32
10. Cloak C.C., Ernst T., L. Fujii L., Hedemark B., Chang L. Lower diffusion in white matter of children with prenatal methamphetamine exposure. Neurology. 2009 Jun 16;72(24):2068-75.
11. Cohen G., Jeffery H., Lagercrantz H., Katz-Salamon M. Long-Term Reprogramming of Cardiovascular Function in Infants of Active Smokers. Hypertension. Published Online on January 25, 2010
12. Dalterio SL. Cannabinoid exposure: effects on development. Neurobehav Toxicol Teratol 1986; 8: 345-52
13. Day N.L., Richardson G.A., Geva D., Robles N. (1994) Alcohol, marijuana, and tobacco: effects of prenatal exposure on off-spring growth and morphology at age six. Alcohol Clin Exp Res 18: 786-794.
14. Day N.L., Richardson G.A., Goldschmidt L., Robles N., Taylor P.M., Stoffer D.S., et al. (1994). Effect of prenatal marijuana exposure on the cognitive development of offspring at age three. Neurotoxicology and Teratology, 16, 169-175
15. Day N.L., Goldschmidt L., Thomas C.A. Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. Addiction. 2006 Sep;101(9): 1313-22
16. Downer E.J., Campbell V.A.. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? Drug Alcohol Rev 2010; 29: 91-98
17. Downer E.J., Fogarty M.P., Campbell VA. Tetrahydrocannabinol-induced neurotoxicity depends on CB1 receptor-mediated c-Jun N-terminal kinase activation in cultured cortical neurons. Br J Pharmacol 2003; 140: 547-57
18. Downer E.J., Gowran A, Murphy AC, Campbell VA. The tumour suppressor protein, p53, is involved in the activation of the apoptotic cascade by Delta9- tetrahydrocannabinol in cultured cortical neurons. Eur J Pharmacol 2007; 564: 57-65
19. Eiden RD, McAuliffe S, Kachadourian L, Coles C, Colder C, Schuetze P. Neurotoxicology and Teratology, Volume 31, Issue 1, January-February 2009, Pages 60-68
20. El Marroun H., Tiemeier H., Steegers E.A.P., Intrauterine Cannabis Exposure Affects Fetal Growth Trajectories: The Generation R Study, Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 21 January 2010, Volume 48, Issue 12, pp 1173-1181.
21. Ellgren M., Artmann A., Tkalych O., Gupta A., Hansen H.S., Hansen S.H., Devi L.A., Hurd Y.L. (2008) Dynamic changes of the endogenous cannabinoid and opioid mesocorticolimbic systems during adolescence: THC effects. Eur Neuropsychopharmacol 18: 826- 834
22. Fernandez-Ruiz J., De Miguel R., Hernandez M.L., Cebeira M., Ramos J.A. Comparisons between brain dopaminergic neurons of juvenile and aged rats: sex-related differences. Mech Ageing Dev 1992; 63: 45-55
23. Fernandez-Ruiz J., Berrendero F., Hernandez M.L., Ramos J.A. (2000) The endogenous cannabinoid system and brain development. Trends Neurosci. 23, 14-20
24. Fried P.A. (1995) Prenatal exposure to marijuana and tobacco during infancy, early and middle childwood: effects and an attempt at synthesis. Arch Toxicol Suppl 17: 233-260
25. Fried P.A., Watkinson B. (2001) Differential effects on facets of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marihuana. Neurotoxicol Teratol 23: 421-430
26. Fried P.A., Smith A.M. A literature review of the consequences of prenatal marihuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. Neurotoxicol Teratol 2001; 23: 1-11
27. Fried P.A., Watkinson B. 36-and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. J Dev Behav Pediatr 1990; 11: 49-58
28. Fried P.A. The Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS): methodological issues and findings-it's easy to throw the baby out with the bath water. Life Sci 1995; 56: 2159-68
29. Fried P.A., Watkinson B., (1990). 36- and 48- month neurobehavioural follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. Journal of Developmental and Behavioural Pediatrics, 11, 49-58
30. Fried P.A., Watkinson B. (2000). Visuoperceptual functioning differs in 9- to 12-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. Neurotoxicology and Teratology, 22, 11-20
31. Fried P.A., Watkinson B., & Gray R. (1992). A follow-up study of attentional behaviour in 6-year-old children exposed prenatally to marihuana, cigarettes, and alcohol. Neurotoxicology and Teratology, 14, 299-311
32. Fried P.A., Watkinson B., & Gray R. (1998). Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. Neurotoxicology and Teratology, 20, 293-306
33. Fried P.A., Watkinson B., Gray R. (2003) Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. Neurotoxicol Teratol 25: 427-436
34. Garcia-Gil L., de Miguel R., Romero J., Perez A., Ramos J.A., Fernandez-Ruiz J.J. (1999) Perinatal delta9-tetrahydrocannabinol exposure augmented the magnitude of motor inhibition caused by GABA(B), but not GABA(A), receptor agonists in adult rats. Neurotoxicol Teratol 21: 277-283
35. Goldschmidt L., Richardson G.A., Cornelius M.D., Day N.L. Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. NeurotoxicolTeratol 2004; 26: 521-32

36. Goldschmidt L., Day N.L., & Richardson G.A. (2000). Effects of prenatal marijuana exposure on child behaviour problems at age 10. Neurotoxicology and Teratology, 22, 325-336
37. Goldschmidt L., Richardson G.A., Cornelius M.D., & Day N.L. (2004). Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. Neurotoxicology and Teratology, 26, 521-532
38. Goldschmidt L., Richardson G.A., Willford J., & Day N.L. (2008). Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 47, 254-263
39. Gomez M., Hernandez M., Johansson B., de Miguel R., Ramos J.A., & Fernandez-Ruiz J. (2003). Prenatal cannabinoid and gene expression for neural adhesion molecule L1 in the fetal rat brain. Brain Research: Developmental Brain Research, 30, 201-207
40. Gray K.A., Day N.L., Leech S., Richardson G.A. Prenatal marijuana exposure: effect on child depressive symptoms at ten years of age. Neurotoxicol Teratol 2005; 27: 439-48
41. Griffith D.R, Azuma SD, Chasnoff IJ. Three-year outcome of children exposed prenatally to drugs. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1994; 33: 20-7
42. Hernandez M., Berrendero F., Suarez I., Garcia-Gil L., Cebeira M., Mackie K., Ramos J.A., Fernandez-Ruiz J., 2000. Cannabinoid CB(1) receptors colocalize with tyrosine hydroxylase in cultured fetal mesencephalic neurons and their activation increases the levels of this enzyme. Brain Res. 857, 56-65
43. Huizink A.C., Mulder E.J. (2006) Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. Neurosci Biobehav Rev 30: 24-41
44. Hunter SA, Burstein SH. Receptor mediation in cannabinoid stimulated arachidonic acid mobilization and anandamide synthesis. Life Sci 1997; 60: 1563-73
45. Hurd Y.L., Wang X., Anderson V., Beck O., Minkoff H., Dow-Edwards D. (2005) Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses. Neurotoxicol Teratol 27: 221-229
46. Hutchings D.E., Martin B.R., Gamagaris Z., Miller N., Fico T. Plasma concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol in dams and fetuses following acute or multiple prenatal dosing in rats, Life Sciences, Volume 44, Issue 11, 1989, Pages 697-701
47. Jakubovic A., Hattori T., McGeer P.L. Radioactivity in suckled rats after giving 14 C-tetrahydrocannabinol to the mother. Eur J Pharmacol 1973; 22: 221-3
48. Jutras-Aswad D., Di Nieri J.A., Harkany T., Hurd Y.L. Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. Volume 259, Number 7 / October, 2009
49. Kandel D.B. (2003) Does marijuana use cause the use of other drugs? JAMA 289: 482-483
50. Kuczkowski K.M. The effects of drug abuse on pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007 Dec; 19(6): 578-85
51. Kumar A.M., Haney M., Becker T., Thompson M.L., Kream R.M., Miczek K. Effect of early exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol on the levels of opioid peptides, gonadotropin-releasing hormone and substance P in the adult male rat brain. Brain Res 1990; 525: 78-83
52. Latino-Martel P., Chan D.S.M., Druesne-Pecollo N., Barrandon E., Hercberg S., Norat T. Maternal Alcohol Consumption during Pregnancy and Risk of Childhood Leukemia: Systematic Review and Meta-analysis. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention May 2010 19; 1238
53. Lee C.T., Chen J., Hayashi T., Tsai S.Y., Sanchez J.F., et al. 2008. A Mechanism for the Inhibition of Neural Progenitor Cell Proliferation by Cocaine. PLoS Med 5(6): e117
54. Leech S.L., Richardson G.A., Goldschmidt L. & Day N.L. (1999). Prenatal substance exposure: Effects on attention and impulsivity of 6-year-olds. Neurotoxicology and Teratology, 21, 109-118
55. Liston J. Breastfeeding and the use of recreational drugs-alcohol, caffeine, nicotine and marijuana. Breastfeed Rev 1998, 6(2): 27-30
56. Martin B.R., Dewey W.L., Harris L.S., Beckner J.S. 3H-delta9-tetrahydrocannabinol distribution in pregnant dogs and their fetuses. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1977; 17: 457-70
57. Molina-Holgado F., Amaro A., Gonzalez M.I., Alvarez F.J., Leret M.L. Effect of maternal delta 9- tetrahydrocannabinol on developing serotonergic system. Eur J. Pharmacol 1996; 316: 39-42
58. Molina-Holgado F., Alvarez F.J., Gonzalez I., Antonio M.T., Leret M.L. (1997) Maternal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) alters indolamine levels and turnover in adult male and female rat brain regions. Brain Res Bull 43: 173-178
59. Noland J.S., Singer L.T., Short E.J., Minnes S., Arendt R.E., Kirchner H.L., Bearer C. Prenatal drug exposure and selective attention in preschoolers. Neurotoxicol Teratol. 2005 May-Jun; 27(3): 429-38
60. O'Leary CM, Nassar N, Zubrick SR, Kurinczuk JJ, Stanley F, Bower C. Evidence of a complex association between dose, pattern and timing of prenatal alcohol exposure and child behaviour problems, Addiction. 2010, 105(1): 74-86
61. Park B., Gibbons M., Mitchell M.D., Glass M. (2003). Identification of the CB1 cannabinoid receptor and fatty acid amide hydrolase (FAAH) in the human placenta. Placenta, 24, 990-995
62. Patton G.C., Coffey C., Carlin J.B., Degenhardt L., Lynskey M., Hall W. (2002) Cannabis use and mental health in young people: cohort study. BMJ 325:1195-1198
63. Perez-Reyes M., Wall M.E. Presence of delta9-tetrahydrocannabinol in human milk. N Engl J Med 1982, 307(13): 819-820
64. Porath A.J., Fried P.A. (2005). Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. Neurotoxicology and Teratology, 27, 267-277
65. Richardson G.A., Day N.L., Goldschmidt L. (1995) Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: infant mental and motor development. Neurotoxicol Teratol 17: 479-487
66. Richardson G.A., Ryan C., Willford J., Day NL, Goldschmidt L. (2002) Prenatal alcohol and marijuana exposure. Effects on neuropsychological outcomes at 10 years. Neurotoxicol Teratol 24: 309-320
67. Rivkin M.J., Davis P.E., Lemaster J.L., et al. Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. Pediatrics 2008; 121: 741-50
68. Smith, A.M., Fried, P.A., Hogan, M.J., Cameron, I. (2004). Effects of prenatal marijuana on response inhibition: An fMRI study in young adults. Neurotoxicology and Teratology, 26, 533-542
69. Smith A.M., Fried P.A., Hogan M.J., Cameron I. (2006). Effects of prenatal marijuana on visuospatial working memory: An fMRI study in young adults. Neurotoxicology and Teratology, 28, 286-295
70. Sowell E.R. et al. Differentiating Prenatal Exposure to Methamphetamine and Alcohol versus Alcohol and Not Methamphetamine using Tensor-Based Brain Morphometry and Discriminant Analysis. The Journal of Neuroscience, March 17, 2010, 30(11): 3876-3885

71. Suarez I., Bodega G., Rubio M., Fernandez-Ruiz J.J., Ramos J.A., Fernandez B. Prenatal cannabinoid exposure downregulates glutamate transporter expressions (GLAST and EAAC1) in the rat cerebellum. Dev Neurosci 2004; 26: 45–53
72. Trezza V., Cuomo V., Vanderschuren L.J.M.J. (2008) Cannabis and the developing brain: Insights from behaviour. European Journal of Pharmacology 585 441-452
73. Vela G., Martin S., Garcia-Gil L., Crespo J.A., Ruiz-Gayo M., Javier Fernandez-Ruiz J., Garcia-Lecumberri C., Pelaprat D., Fuentes J.A., Ramos J.A., Ambrosio E., 1998. Maternal exposure to delta9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine selfadministration behavior and changes regional binding to central mu opioid receptors in adult offspring female rats. Brain Res. 807, 101-109
74. Wang X., Dow-Edwards D., Anderson V., Minkoff H., Hurd Y.L., (2006). Discrete opioid gene expression impairment in the human fetal brain associated with maternal marijuana use. Pharmacogenomics J. 6, 255-264

Neurobiologia

Elementi delle basi neurobiologiche della tossicodipendenza

Roberto Ciccocioppo [1]

[1] Dipartimento Scienze Farmacologiche e Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Camerino, Macerta

La tossicodipendenza è una patologia cerebrale che scaturisce dalla interazione tra effetti farmacologici delle sostanze d'abuso e fattori predisponenti peculiari del soggetto utilizzatore di essi. Negli anni è stata generata una ricca letteratura volta ad identificare, da un lato, i meccanismi neurobiologici che sottendono allo sviluppo della dipendenza da farmaci e d'altro a definire i fattori di vulnerabilità individuale predisponenti (Dackis and O'Brien, 2005).

MECCANISMI NEUROBIOLOGICI

La visione classica che ha guidato il settore per oltre 20 anni si basa sull'assunto che l'abuso di certe sostanze è dovuto alla loro capacità di dare gratificazione e di motivare il comportamento di autosomministrazione, in virtù dei loro effetti di stimolazione del sistema cortico-mesolimbico dopaminergico (Spanagel and Weiss, 1999).

Le basi di questa teoria si fondano sul fatto che tutti gli stimoli, naturali o farmacologici, dotati di potere motivazionale positivo, aumentano l'attività neuronale di un particolare fascio di fibre dopaminergiche (fascio A10) che originano nell'area ventrale tegmentale (VTA) e proiettano nella zona basale dello striato raggiungendo il Nucleo Accumbes (NAc) e numerose strutture frontocorticali. A seconda della sostanza, questo effetto può essere ottenuto con meccanismi diretti o indiretti. Ad esempio gli psicostimolanti, come cocaina e anfetamina, agiscono direttamente sui sistemi della ricaptazione e del rilascio della dopamina (DA) a livello delle terminazioni neuronali dopaminergiche del NAc favorendo un aumento dei livelli extra-sinaptici di neurotrasmettitore. La nicotina attiva i suoi recettori nicotinici, che a livello della VTA facilitano la depolarizzazione delle fibre dopaminergiche cortico-mesolimbiche. I numerosi derivati dell'oppio (morfina, eroina e congeneri) facilitano la trasmissione dopaminergica per stimolazione dei recettori oppioidi localizzati a livello della VTA e dei recettori presenti a livello del NAc. Una robusta letteratura scientifica dimostra, inoltre, che con meccanismi indiretti l'attività dopaminergica nel NAc è facilitata anche dall'etanolo, dai cannabinoidi e da altre sostanze di abuso.

Gli effetti dei farmaci di abuso possono andare incontro a *sensibilizzazione*; cioé aumentano in seguito a somministrazione ripetuta della stessa dose di sostanza. Questo effetto di sensibilizzazione à stato principalmente descritto in studi di attività locomotoria negli animali da laboratorio e ha dato vita and una teoria detta della "incentive sensitization" (Robinson and Berridge, 1993). Secondo questa teoria la sensibilizzazione (anche nota come tolleranza inversa) sarebbe uno dei meccanismi attraverso cui la sostanza d'abuso acquisisce la capacità di controllare il comportamento di ricerca compulsiva tipico del tossicodipendente. In particolare, la sensibilizzazione si eserciterebbe sugli schemi motori sottesi al processo motivazionale, in ma-

niera tale che il comportamento di assunzione verrebbe mantenuto indipendentemente dall'effettivo desiderio di ottenere il farmaco. I pochi dati clinici disponibili suggerirebbero che il fenomeno della sensibilizzazione possa avere un ruolo nell'insorgenza dei fenomeni psicotici indotti da psicostimolanti. A livello neuroanatomico la sensibilizzazione è associata ad un riarrangiamento di alcuni circuiti nervosi con aumento dell'arborizzazione dendritica dei neuroni GABAergici nel NAc e dall'aumento dell'attività dopaminergica in questo nucleo.

Tutte queste osservazioni nel loro complesso hanno fornito le basi alla "teoria dopaminergica" della dipendenza e al fatto che certe sostanze avessero potenziale d'abuso in virtù della loro capacità di attivare le vie della gratificazione corticomesolimbica della DA. Ricerche recenti, pur sostenendo la rilevanza del ruolo dopaminergico nell'abuso di farmaci, presentano un quadro assai più articolato secondo il quale l'ipotesi dopaminergica non è sufficiente a spiegare la progressione tossicomanica in tutti i suoi aspetti. Ad esempio, sostanze come le benzodiazepine, i barbiturici e gli agenti inalanti, pur avendo effetti molto modesti sul sistema dopaminergico mesolimbico, sono dotate di potere gratificante e sono abusate. D'altro canto stimoli negativi ovviamente privi di proprietà gratificante quali quali dolore e stress sono anche essi capaci di stimolare il "*firing*" dei neuroni dopaminergici mesolimbici. Infine va detto che le attività dopaminergiche mesolimbiche sono stimolate anche da stimoli gratificanti naturali (cibi dal gusto buono o attività sessuale), che però non generano la stessa spirale d'abuso e dipendenza dei farmaci (Di Chiara and Bassareo, 2007).

La capacità delle sostanze d'abuso di influenzare i meccanismi dell'apprendimento e della memoria sono stati documentati anche a livello cellulare e molecolare (Everitt and Robbins, 2005; Hyman and Malenka, 2001). Per esempio, è stato dimostrato che la stimolazione neuronale con queste sostanze dà luogo a fenomeni elettrofisiologici di potenziamento oppure di depressione a lungo termine (rispettivamente LTP ed LTD). Questi processi molecolari entrano nei meccanismi di rimodellamento delle connessioni neuronali, regolano i processi di apprendimento e memorizzazione, sottendono alla regolazione della plasticità sinaptica. In virtù di ciò è ipotizzabile che essi possano rappresentare i principali meccanismi alla base della riorganizzazione neuronale che avviene dopo esposizione ripetuta alle sostanze d'abuso. La LTP e la LTD sono soggette ad una regolazione assai complessa che da un lato passa attraverso l'attivazione dei recettori dopaminergici (prevalentemente D1 e D2) e dall'altro richiede il reclutamento del sistema degli aminoacidi eccitatori (glutammato ed aspartato) e di quello inibitorio del GABA.

La tossicodipendenza è una patologia cronica, e per spiegarne il decorso è necessario ipotizzare che le sostanze d'abuso siano capaci di generare a livello molecolare dei cambiamenti pressoché permanenti. Probabilmente fra i cambiamenti più frequentemente descritti nella letteratura preclinica vi sono quelli riguardanti il sistema del Fattore di Rilascio Corticotropo (CRF). Il sistema cerebrale del CRF, il principale mediatore della risposta allo stress nel mammifero, svolge un ruolo primario nei meccanismi neuroadattativi associati all'uso prolungato dei farmaci di abuso. Dati di laboratorio di-

Tabella 1.

SOSTANZE	MECCANISMO DI AZIONE
Oppioidi	Stimolazione dei recettori oppioidi
Psicostimolanti (cocaina e anfetaminici)	Per la cocaina blocco della ricaptazione di dopamina. Per gli anfetaminici facilitazione del rilascio e blocco della ricaptazione della serotonina e delle catecolamine
Alcol etilico	L'alcol inibisce l'attività glutammatergica; facilita l'attività del recettore GABAA, e dei recettori oppioidi; ha numerose altre azioni
Delta ^{9}-tetraidrocannabinolo	Stimolazione dei recettori cannabionoidi CB1
Barbiturici e benzodiazepine	Facilitazione della trasmissione GABAergica
Fenciclidina e derivati	Blocco dei recettori glutammatergici ionotropici
Psichedelici (LSD, mescalina, psilocibina)	Stimolazione dei recettori serotonergici
Nicotina Solventi organici	Attivazione dei recettori nicotinici dell'acetilcolina . Inibizione della trasmissione glutam matergica; facilitazione di quella GABAergica;

Principali classi di farmaci d'abuso e relativo meccanismo di azione

mostrano chiaramente che l'attivazione di questo sistema è associato all'esacerbazione della risposta astinenziale, e giuoca un ruolo critico nell'azione che lo stress ha nel facilitare il processo tossicomanico favorendo la transizione dall'uso a scopo ricreativo del farmaco d'abuso al suo consumo incontrollato e quindi la dipendenza (Koob 2008; Koob et al 1998).

Dopo uso protratto di farmaci l'aumento del tono della neurotrasmissione mediata dal CRF si protrae per lunghissimo tempo ed è stata anche associata alla recidiva dopo prolungata astinenza. Altri cambiamenti a lungo termine indotti dall'uso protratto di farmaci d'abuso riguarderebbero il sistema recettoriale oppioide a livello del NAc. Dati preclinici suggeriscono che tali cambiamenti potrebbero avere particolare significato nella progressione tossicomanica da psicostimolanti.

FATTORI DI VULNERABILITÀ

La vulnerabilità alla dipendenza da sostanze d'abuso è sotto il controllo di tre grossi domini: a) *i fattori genetici*, b) *i fattori psicopatologici*, c) *i fattori ambientali*, che influenzano fortemente la progressione tossicomanica (Fig. 1).

Fattori genetici

Numerosi studi clinici e preclinici indicano che nel processo di progressione tossicomanica la componente genetica giuoca un ruolo di prima importanza. Nel caso della dipendenza da alcol; la più studiata dal punto di vista della genetica, si stima che essa pesi per circa il 50-60% nel determinare il rischio di alcolismo. Anche se meno documentato il rischio di predisposizione genetica all'abuso e alla dipendenza è stato osservato anche per nicotina, oppiacei e psicostimolanti (Tyndale 2003). Nei pattern genetici di vulnerabilità all'abuso emergono anche alcune differenze legate al sesso. Ad esempio, nel caso dell'alcolismo è stato osservato che nel maschio vi è una maggiore incidenza di trasmissione dell'alcolismo di Tipo II (la forma a precoce insorgenza, associata a personalità antisociale ed elevata impulsività), mentre nella femmina prevale quella di Tipo I (forma a lenta insorgenza ed associata a bassi livelli di impulsività) . Inoltre, nell'uomo e nella donna il rischio di assumere farmaci di abuso in presenza di altre patologie psichiatriche ad elevata famigliarità è diverso. Per esempio, studi di comorbidità hanno dimostrato che nella donna l'alcolismo è prevalentemente associato a disturbi depressivi e di ansia, mentre nell'uomo è prevalente la comorbidità con disturbi psicotici e di personalità antisociale.

I tratti genetici che regolano la predisposizione alla tossicodipendenza possono essere sostanza-specifici oppure possono controllare meccanismi più generali e influenzare in maniera non specifica la dipendenza da più sostanze. Ad esempio, studi epidemiologici e genetici dimostrano che nel caso dell'alcol e della nicotina vi sono fattori di familiarità comuni. L'esistenza di un'ampia categoria di individui che abusa contemporaneamente di farmaci anche molto diversi tra loro lascerebbe ipotizzare l'esistenza di fattori genetici di predisposizione alla tossicodipendenza in generale, piuttosto che all'abuso di una specifica sostanza. Infatti, la ricerca compulsiva del farmaco, la perdita di controllo verso il suo uso, l'elevato rischio di ricaduta sono caratteristiche comuni della tossicodipendenza, che prescindono dal tipo di sostanza abusata, per cui tratti genetici di predisposizione a questi comportamenti potrebbero essere comuni. Va detto che dal punto di vista genetico la tossicodipendenza è una patologia poligenica ed in quanto tale l'identificazione di singoli fattori di vulnerabilità appare come un approccio limitativo ed incapace di spiegare la familiarità e l'ereditarietà di essa. Infine, recenti studi di epigenetica hanno chiaramente dimostrato che la funzione di alcuni di questi geni predisponenti allo sviluppo di tossicodipendenza è fortemente influenzata sia dall'ambiente che dall'azione farmacologia delle sostanze assunte.

Figura 1.

Schema riassuntivo del processo di progressione tossicomanica. L'uso ricreazionale ed occasionale della sostanza d'abuso è piuttosto diffuso. Progressivamente in un sottogruppo di individui si passa all'uso regolare, poi all'abuso e alla dipendenza. Questa è caratterizzata da cicli di intensa intossicazione, alternati a periodi d'astinenza generalmente seguiti da episodi di ricaduta. Fattori di condizionamento ambientali e stress favoriscono la ricaduta e solo un numero esiguo di soggetti, se opportunamente seguiti, riesce a mantenersi astinente per periodi protratti.

Fattori psicopatologici

L'elevata comorbidità fra tossidipendenza ed altre patologie psichiatriche è ampiamente nota. Ad esempio, è molto diffuso l'abuso di alcol in pazienti ansiosi o depressi. In

questo caso una ipotesi è che lo stimolo alla progressione tossicomanica consista nella capacità dell'alcol di attenuare lo stato di ansia e depressione, per cui la sua assunzione rappresenterebbe un tentativo di automedicazione. È stata documentata comorbidità con schizofrenia in circa il 10% dei consumatori di oppiacei. L'abuso di oppiacei è inoltre elevato in soggetti affetti da distimia bipolare o in soggetti con personalità antisociale. L'incidenza di abuso di psicostimolanti è decisamente superiore alla norma in soggetti schizofrenici. La frequenza di comorbidità tra abuso di farmaci e disturbi mentali è molto simile tra consumatori di oppiacei, di psicostimolanti, di marijuana e allucinogeni.

Fattori di predisposizione alla progressione tossicomanica sono anche la personalità antisociale, lo scarso controllo inibitorio nell'approccio all'ambiente, la tendenza ad atteggiamenti trasgressivi e l'impulsività. È stato dimostrato che i cosidetti "*sensation seekers*", soggetti ad elevata propensione per la ricerca di stimoli nuovi o dal contenuto motivazionale ricco, mostrano una maggiore frequenza di comportamenti a rischio e di tendenza all'abuso di sostanze illecite. Le ragioni di ciò non sono chiare, studi di laboratorio suggeriscono che possa trattarsi di meccanismi riferibili a processi cognitivi e di apprendimento.

Disturbi psicopatologici non sono solo fattori predisponenti, ma spesso anche conseguenza del consumo di sostanse d'abuso: Queste possono infatti scatenare ansia e depressione, favorire l'isolamento sociale dell'individuo e generare comportamento antisociale. In virtù di questa bidirezionalità è difficile applicare dei criteri diagnostici rigidi che permettano di capire se la patologia psichiatrica precede l'abuso di farmaci e la progressione tossicomanica oppure se essa sia la conseguenza dell'uso protratto delle sostanze d'abuso.

Fattori ambientali

La disponibilità della sostanza d'abuso è la condizione essenziale affinché un soggetto familiarizzi con essa ed inizi il suo utilizzo. È ovvio quindi che porre limitazioni alla disponibilità di queste sostanze debba essere un obiettivo da perseguire con energia e determinazione. Va anche detto, però, che il senso di appartenenza ad un determinato gruppo sociale o la ricerca di imitazione di un famigliare o un amico sono fattori fondamentali all'iniziazione dell'abuso. In questo senso è importante identificare strumenti educativi appropriati che incidano su alcune sottoculture che attribuiscono alle "droghe" e al loro uso elementi di positività.

Il contesto ambientale, inoltre, favorisce il passaggio dall'uso occasionale e di tipo ricreazionale della sostanza ad un utilizzo sempre più frequente e compulsivo. Ad esempio negli ex-abusatori il contesto ambientale è determinante nel favorire i fenomeni di ricaduta . L'importanza dei fenomeni di condizionamento ambientali nei processi di recidiva (*relapse*) è stata inequivocabilmente documentata fin dalla fondamentale osservazione di Abraham Wikler che soggetti eroinomani, forzatamente astinenti per avere scontato pene detentive, mostravano sintomi e segni astinenziali una volta ritornati nell'ambiente in cui erano avvezzi ad assumere il farmaco. Ne conseguiva una rapida ricaduta nel comportamento di assunzione. I numerosi studi condotti in condizioni sperimentali sia nell'uomo che negli animali da esperimento hanno enfasizzato il ruolo svolto nella tossicodipendenza dal processo di apprendimento associativo attraverso il quale stimoli altrimenti neutri (luoghi, persone, ambienti, odori, oggetti) acquisiscono la capacità di attivare il comportamento di assunzione del farmaco.

Studi recenti, grazie a sofisticate tecniche di analisi di immagini cerebrali, che fanno uso della risonanza magnetica funzionale (fNMR) e della tomografia ad emissione positronica (PET) hanno fornito le prime evidenze nell'uomo dei substrati neuroanatomici coinvolti nella regolazione del *craving* e della ricaduta indotta da stimoli condizionati. Ad esempio, questi studi hanno dimostrato che in soggetti dipendenti, la presentazione di stimoli visivi predittivi dell'effetto della sostanza d'abuso (filmati ed immagini che ricordano l'uso del farmaco) evocano una forte attivazione delle aree amigdaloidee, del NAc, della corteccia orbitofrontale e del cingolo (Spanagel and Weiss 1999; Volkow et al 2009; Fowler et al 2007).

Gli stimoli ambientali sono coinvolti nei meccanismi di progressione tossicomanica anche attraverso la capacità di produrre stress. Lo stato di frustrazione dovuto alle difficoltà di stabilire rapporti interpersonali, lo stress legato a problemi economici, a responsabilità eccessive o a pesanti carichi di lavoro sono certamente fattori di rischio. D'altro canto, l'uso ripetuto di sostanze d'abuso favorisce riadattamenti a livello neuronale ed ormonale dei meccanismi dello stress aumentando addirittura la vulnerabilità ad esso. Si instaura, così, un processo a spirale per cui un individuo per sottrarsi alla sensazione o alleviare i sintomi dello stress assume il farmaco d'abuso, ma nel fare ciò diventa progressivamente più vulnerabile allo stress stesso. Nei meccanismi di interazione fra stress e farmaci d'abuso sembra coinvolto il CRF.

Ad esempio negli animali da laboratorio il trattamento con antagonisti del recettore CRF1 riduce, almeno in parte, i segni della sindrome d'astinenza. Ciò suggerirebbe il coinvolgimento del sistema nel modulare i sintomi negativi associati all'astinenza e di conseguenza il suo ruolo nel motivare al ritorno dell'assunzione e quindi alla ricaduta (Koob 2008; Hansson 2006). Infine, tutte le sostanze d'abuso hanno la proprietà di modulare, attraverso il CRF, l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che viene stimolato dalla brusca sospensione del farmaco. Questa attività si mantiene elevata per periodi di tempo che vanno ben al di là della fase acuta d'astinenza, per cui si potrebbe pensare che questi riadattamenti dell'asse possano contribuire all'iperreattività allo stress tipico di soggetti che abbiano fatto assunzione cronica di farmaci d'abuso.

BIBLIOGRAFIA

1. Dackis C., O'Brien C. *Neurobiology of addiction: treatment and public policy ramifications. Nat Neurosci. 8: 1431-1436, 2005.*
2. Di Chiara G., Bassareo V. *Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do.* Curr Opin Pharmacol. 7: 69-76, 2007.
3. Everitt B.J., Robbins T.W.: *Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. Nat Neurosci; 8: 1481-1489. 2005.*
4. Fowler J.S., Volkow N.D., Kassed C.A., Chang L. *Imaging the addicted human brain. Sci Pract Perspect. 3: 4-16. 2007.*
5. Hansson A.C., Cippitelli A., Sommer W.H., Fedeli A., Björk K., Soverchia L., Terasmaa A., Massi M., Heilig M., Ciccocioppo R. V*ariation at the rat Crhr1 locus and sensitivity to relapse into alcohol seeking induced by environmental stress. Proc Natl Acad Sci USA 10;* 15236-41. *2006.*
6. Hyman S.E., Malenka R.C.: *Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. Nat. Rev. Neurosci. 2: 695-703, 2001*
7. Koob G.F. *A role for brain stress systems in addiction. Neuron. 59: 11-34, 2008.*
8. Koob G.F., Sanna P.P., Bloom F.E., *Neuroscience of addiction. Neuron 21: 467-76, 1998.*
9. Robinson T.E., Berridge K.C.: *The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. Brain Res., Brain Res Rev. 18: 247-91, 1993.*
10. Spanagel R., Weiss F. *The dopamine hypothesis of reward: past and current status. Trends Neurosci. 22: 521-7, 1999.*
11. Tyndale R.F.: *Genetics of alcohol and tobacco use in humans. Ann. Med. 3594-121, 2003.*
12. Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.J., Baler R., Telang F. *Imaging dopaminès role in drug abuse and addiction. Neuropharmacology; 56: 3-8. 2009.*

La neurobiologia della dipendenza

Adrian Carter [1]
Wayne Hall [2]
David Nutt [3]

[1] Queensland Brain Institute, University of Queensland, Australia
[2] School of Population Health, University of Queensland, Australia
[3] Henry Wellcome L.I.N.E, Bristol, UK

Tratto da:
Addiction neurobiology: ethical and social implications, EMCDDA Monographs, 2009
Titolo originale:
The neurobiology of addiction

Traduzione a cura di:
Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona

INTRODUZIONE

Le neuroscienze stanno cominciando a svelare i cambiamenti neurochimici che avvengono all'interno di particolari regioni funzionali del cervello che sono responsabili del comportamento nella tossicodipendenza. In tal modo, la ricerca neuroscientifica ci aiuta a comprendere che i soggetti dipendenti da droghe soffrono di alterazioni neurocognitive e motivazionali che necessitano di una cura.

Le nostre capacità cognitive ci consentono di discernere con rapidità quali attività valga la pena di perseguire nel nostro ambiente. Ci impegniamo in attività che sono "ricompensanti" e soddisfano valori di sopravvivenza come procurarsi il cibo, un'abitazione, oppure il sesso. Generalmente, queste ricompense rappresentano esperienze piacevoli e motivano il comportamento assunto. Impariamo rapidamente quali siano le attività gratificanti e quali indizi ambientali siano associati alla ricezione di tali ricompense. Questi indizi acquisiscono un incentivo o una qualità motivante tale da assicurare che perseguiremo gli obiettivi che essi segnaleranno in futuro.

Gli obiettivi o gli eventi altamente motivanti si radicano profondamente nel nostro pensiero permettendoci di rispondere a queste ricompense in modo rapido, senza sforzi, in forma abituale e senza pensiero cosciente. Questo apprendimento accresce l'efficacia e il potere del pensiero focalizzando la nostra attenzione e le nostre energie su ciò che è rilevante nell'ambiente aumentando le possibilità di raggiungimento dei nostri obiettivi con un minimo di sforzo.

Non tutte le forme di attività apprese e gratificanti sono desiderabili. Inoltre, l'uso di droghe viene appreso in modo eccessivo perché il loro utilizzo ripetuto attiva oltremodo i sistemi centrali di ricompensa nel cervello, consentendo così all'uso di queste sostanze di avere la precedenza su tutte le altre attività mirate a obiettivi che sono fondamentali per la sopravvivenza. Questa capacità delle droghe che danno dipendenza, di attivare fortemente la via della ricompensa, viene comunemente indicata come il loro effetto rinforzante. L'utilizzo cronico di droghe che danno dipendenza può inoltre reprimere la capacità di risposta della via centrale della ricompensa ad azioni gratificanti quotidiane che ci stimolano e danno un senso alla vita, come le relazioni, il lavoro e l'educazione. Sembrerebbe anche che questi cambiamenti spieghino il motivo per cui la ricerca delle droghe possa finire col dominare la vita di molti tossicodipendenti, a scapito della maggior parte degli altri interessi.

La dipendenza danneggia anche un quantitativo di altri processi cognitivi che perpetuano l'uso di droghe, molti dei quali sono inclusi nei criteri diagnostici per la dipendenza da droghe (Organizzazione Mondiale della Sanità, 1993b; American Psychiatric Association, 2000). Essi comprendono:

– un sentimento di compulsione ad utilizzare droghe;
– un'indebolita capacità di evitare l'uso di droghe qualora se ne presenti l'occasione;
– una diminuita comprensione delle conseguenze derivanti da un'assunzione ininterrotta di droghe;
– l'abilità che hanno di stimoli associati all'uso di droghe (per esempio il luogo, il momento della giornata o le attività) e allo stress di produrre una

ricaduta nell'uso di droghe in un individuo astinente persino mesi o anni dopo aver smesso.

La neurobiologia della dipendenza incomincia a scoprire come l'uso cronico di droghe che danno dipendenza possa sconvolgere anche altri importanti vie neurali nel cervello che portano a questi deficit cognitivi.

L'uso cronico di droga può provocare cambiamenti neurochimici nelle regioni corticali superiori della parte frontale del cervello (corteccia frontale) che rendono la droga così attraente, e può danneggiare la capacità di dominare gli impulsi a non usare le droghe.

Ciò sortisce l'effetto di focalizzare l'attenzione del soggetto dipendente sull'uso di droga e può rendere più difficoltose le decisioni di non assumerne. Si crede che questi cambiamenti spieghino anche la comparsa di desiderio compulsivo (craving) per le sostanze d'abuso e il continuo consumo di droga nonostante le conseguenze terribilmente negative per il tossicodipendente. I neuroadattamenti in altre parti della corteccia frontale sarebbero coinvolti nell'alterata capacità di valutare le conseguenze di un uso ininterrotto di droghe.

La scoperta di cambiamenti persistenti nelle regioni del cervello responsabili dell'apprendimento e della memoria aiuta anche a spiegare il perché la ricaduta nell'utilizzo di droghe sia così frequente nonostante mesi e talvolta anni di astinenza. I neuroadattamenti a livello delle sinapsi all'interno di queste regioni conferiscono un'incrementata salienza ai ricordi correlati all'uso di droghe. Di conseguenza, eventi o indizi che riportano alla memoria questi ricordi (per esempio un'immagine di uno strumento di iniezione o della droga stessa; rivisitare luoghi dove la droga è stata consumata) ha la capacità di innescare forte dediderio compulsivo per la sostanza d'abuso, spesso risultanti in una ricaduta all'uso di droga. Questi neuroadattamenti si sono verificati in tossicodipendenti in astinenza da mesi (Volkow e Fowler, 2000). Lo stress rappresenta un forte fattore scatenante della ricaduta, e le neuroscienze cominciano anche a spiegare come l'utilizzo cronico di droghe possa rendere i tossicodipendenti vulnerabili alla ricaduta nel caso in cui siano sottoposti a stress.

La ricerca ha anche identificato differenze neuropsicologiche e genetiche tra individui che potrebbero influenzare le possibilità che questi ultimi sviluppino una dipendenza nel caso in cui utilizzino droghe. Migliorando la comprensione di come la dipendenza si sviluppi, questa ricerca sottolinea il potenziale che nuove cure psicologiche e farmacologiche possono avere nel trattamento e più speculativamente nella prevenzione della dipendenza (v. Capitolo 3). Le neuroscienze suggeriscono che la tossicodipendenza sia un comportamento patologico in cui le droghe che danno assuefazione cooptano le normali vie dell'apprendimento e della motivazione nel cervello in modo tale che l'assunzione di droghe diventi dominante su tutte le altre attività mirate a obiettivi. Una tale prospettiva presenta la possibilità di schiudere non solo un'ampia gamma di nuove e potenti cure contro la dipendenza che prendono come bersaglio o migliorano questi cambiamenti, bensì anche la possibilità di modificare la nostra visione nei confronti di chi soffre di dipendenza e del modo in cui li curiamo (v. Capitolo 1 e questo capitolo). Data l'importanza centrale che il cervello assume e le forti opinioni morali che molti hanno nei confronti di chi abusa o dipende da droghe, si rende necessario considerare la natura e l'impatto di questi cambiamenti. Una tale analisi dovrà prendere in considerazione criticamente la ricerca neuroscientifica emergente sulla dipendenza. Tale ricerca ha anche implicazioni sui tipi di politiche sociali a cui ricorriamo per ridurre la dipendenza e l'uso dannoso di droghe. Nel capitolo 5, verranno trattate le implicazioni sociali e etiche di questa ricerca. In questa sezione invece si osserverà l'attuale ricerca neuroscientifica sulla dipendenza e si spiegherà il modo in cui l'abuso cronico di droghe che danno dipendenza possa alterare la struttura e il funzionamento neurochimico del cervello con modalità che portano alla psicologia della dipendenza.

LA NEUROANATOMIA DELLA TOSSICODIPENDENZA

La dipendenza è la quintessenza di un complesso disturbo comportamentale che opera a livello biologico, psicologico e sociale. Tale complessità si riflette nel numero di sistemi neurocognitivi che vengono colpiti dalla tossicodipendenza. Spesso questi sistemi sono stati studiati in isolamento, portando allo sviluppo di modelli parziali concorrenti che mirano a spiegare tutta la dipendenza. Dalla convergenza di questi diversi approcci sta nascendo un quadro maggiormente completo della neuroanatomia della dipendenza.

Il neuroimaging, grazie al ricorso a tecnologie come la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la tomografia ad emissione di positroni (PET), ha fornito informazioni fondamentali sul modo in cui i cambiamenti nel cervello indotti da droghe possano produrre il tipo di deficit cognitivi notati nei tossicodipendenti. La capacità di visualizzare il cervello di individui che soffrono di tossicodipendenza ha identificato cambiamenti in molteplici sistemi cerebrali che potrebbero spiegare la perdita di controllo e l'assunzione compulsiva di droghe. Inoltre, questi cambiamenti possono spiegare perché l'astinenza sia difficile da raggiungere e perché così di frequente la ricaduta avvenga dopo lunghi periodi di astinenza.

I sistemi neurocognitivi colpiti dalle droghe che danno assuefazione comprendono:

– ricompensa e rinforzo – nel nucleo accumbens (NAcc)
– compulsione, desiderio compulsivo (craving) e controllo inibitorio – nella corteccia orbitofrontale (OFC) e nel giro del cingolo anteriore (aCG)
– danno del controllo esecutivo e danno cognitivo – nella corteccia prefrontale (PFC)

– memoria, apprendimento e abitudini – nell'amigdala, nell'ippocampo e nello striato
– rappresentazione di pulsioni corporee – nella corteccia dell'insula
– stress – nell'asse ipotalamico pituitario adrenale (HPA).

Le modifiche alla via dopaminergica della ricompensa, con le sue dense connessioni al proencefalo e ai centri cognitivi superiori della corteccia frontale, hanno un ruolo centrale nello sviluppo dei comportamenti di dipendenza (v Figura 2). Tuttavia il quadro non è ancora completo.

Questa ricerca è ancora soltanto nelle fasi iniziali e sussiste molta incertezza riguardo il grado in cui queste regioni neurali siano coinvolte nella dipendenza. Risulta anche oscuro il modo in cui le attività in queste diverse regioni del cervello differiscano tra individui. In particolar modo, si discute ancora se la dipendenza risulti da (1) pulsioni, impulsi o motivazione anormalmente forti che superano la nostra capacità normale di inibire il comportamento o di esercitare un controllo esecutivo, oppure da (2) un danno cognitivo che riduce la capacità di inibire gli impulsi quotidiani, oppure da (3) una sorta di combinazione delle due.

Questa sezione riassume brevemente i cambiamenti neuroanatomici e neurochimici che sostengono questi comportamenti cognitivi e il modo in cui sviluppano e mantengono il ciclo della dipendenza.

Si conclude con una breve trattazione delle differenze individuali nella conformazione genetica e neuropsicologica che rendono alcuni individui vulnerabili all'uso di droga, oppure a sviluppare una dipendenza se utilizzano droghe. Verrà anche brevemente trattato l'impatto che gli eventi sociali possono avere sulla modalità in cui queste vulnerabilità vengono espresse.

Figura 2. Proiezioni dal mesencefalo e NAcc al proencefalo

I neuroni dopaminergici proiettano dall'area tegmentale ventrale e dalla sostanza nera all'area centrale della ricompensa, al nucleo accumbens e alle aree corticali responsabili principalmente del processo decisionale, come la decisione di assumere droghe o meno (ad esempio corteccia prefrontale e giro del cingolo anteriore). Anche le proiezioni dal mesencefalo creano connessioni con il corpo striato (ad esempio caudato e putamen). Fonte: (Hyman et al., 2006).

RICOMPENSA E RINFORZO: L'"IPOTESI DELLA DOPAMINA"

I neuroscienziati, nel 2007, hanno celebrato il cinquantesimo anniversario della scoperta del neurotrasmettitore chiave, la dopamina, da parte di Arvid Carlsson che ha vinto il Premio Nobel per la medicina nel 2000 (Bjorklund e Dunnett, 2007). Probabilmente, si tratta della sostanza neurochimica più ampiamente studiata e che ha avuto un maggior impatto sulla psichiatria biologica e sulla psicofarmacologia di ogni altro neurotrasmettitore (Iversen e Iversen, 2007). La dopamina è un neurotrasmettitore fondamentale che svolge una varietà di funzioni che comprendono: la messa a punto del controllo motorio e del funzionamento cognitivo; la modulazione della salienza degli eventi e dell'attenzione, dell'apprendimento e della memoria; il legame e l'attaccamento nelle relazioni; nonché la pianificazione e la motivazione del comportamento. Molte delle cure più ampiamente utilizzate in psichiatria agiscono sul sistema dopaminergico.

Non è largamente accettato che la dopamina ricopra anche un ruolo importante nella dipendenza alla maggior parte delle droghe di abuso (Volkow e Li, 2004), sebbene la natura di questo ruolo resti oggetto di dibattito e ulteriore studio. La ricerca comincia a mostrare che la tossicodipendenza coinvolge anche una quantità di sostanze neurochimiche e sistemi di neurotrasmettitori come gli oppioidi endogeni, il glutammato e l'acido gamma-amminobutirrico (GABA) (Goodman, 2008), alcuni dei quali verranno discussi in seguito. Mentre i cambiamenti in questi sistemi sono di fatto importanti in una serie di dipendenze, sembra che quasi tutti esercitino la loro influenza attraverso il sistema dopaminergico della ricompensa (Goodman, 2008). Una discussione esaustiva di tutte le componenti neurochimiche coinvolte nella dipendenza va oltre la portata di questo rapporto. Chi fosse interessato all'attività neurochimica di altre molecole nella dipendenza, in particolar modo i ruoli importanti della norepinefrina e della serotonina può consultare la trattazione esaustiva di Goodman (2008) [1].

Le anfetamine, la cocaina, l'alcol, la nicotina e la cannabis agiscono, direttamente o indirettamente, su una struttura del proencefalo nota come nucleo accumbens (NAcc) provocando grandi e rapidi rilasci di dopamina (Robbins *et al.*, 2007). Questo aumento di dopamina è fondamentale per lo sviluppo della dipendenza. Il segnale prodotto da queste droghe ha origine nei neuroni dell'area tegmentale ventrale (VTA) del mesencefalo, la quale ri-

lascia dopamina nelle sinapsi del NAcc (Wise e Bozarth, 1987; Koob e Bloom, 1988; Di Chiara, 1998), come mostrato nella Figura 2. La cocaina, le anfetamine e l'ecstasy aumentano direttamente la quantità di dopamina a disposizione per la segnalazione post-sinaptica aumentando il rilascio di dopamina o riducendo la ricaptazione della stessa dalla sinapsi (Hutcheson *et al.*, 2001) [2]. (v. Figura 3). L'alcol, la cannabis e la nicotina [3] aumentano l'attività della dopamina indirettamente stimolando quei neuroni che influenzano i neuroni dopaminergici (Koob e Le Moal, 1997; Nisell *et al.*, 1994). Per esempio, come mostra la Figura 4, l'alcol si lega ai recettori GABA che riducono l'influenza inibitoria dei neuroni GABAergici sulle cellule che rilasciano dopamina.

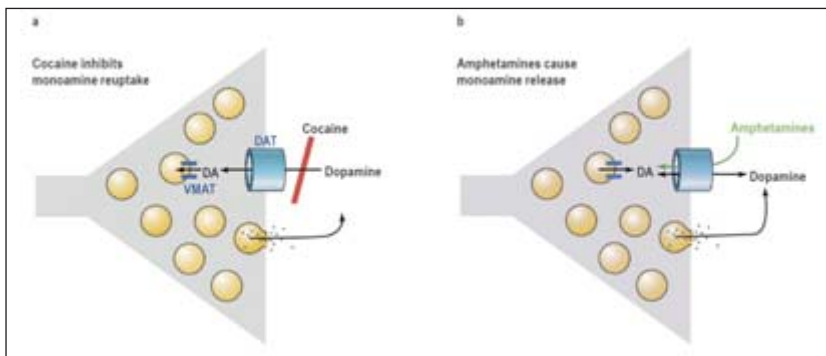



Figura 3. Gli stimolanti aumentano l'attività della dopamina nel nucleo accumbes.

Gli stimolanti come la cocaina e l'anfetamina aumentano la dopamina sinaptica a livello del nucleo accumbens (a) bloccando il trasportatore agonista della dopamina (DAT) (cocaina) che ricapta la dopamina dalla sinapsi, aumentando pertanto la quantità di dopamina attiva nella sinapsi e di conseguenza la segnalazione dopaminergica; oppure (b) entrando nei neuroni dopaminergici attraverso il DAT (anfetamina) e provocando un aumento di dopamina rilasciata dal neurone (Hyman et al., 2006).
Ristampato con autorizzazione da *Annual Review of Neuroscience*, Volume 29 © 2006 by Annual Reviews (www.annualreviews.org).
Abbreviazioni: DA: dopamina; VMAT: trasportatore vescicolare delle monoamine.

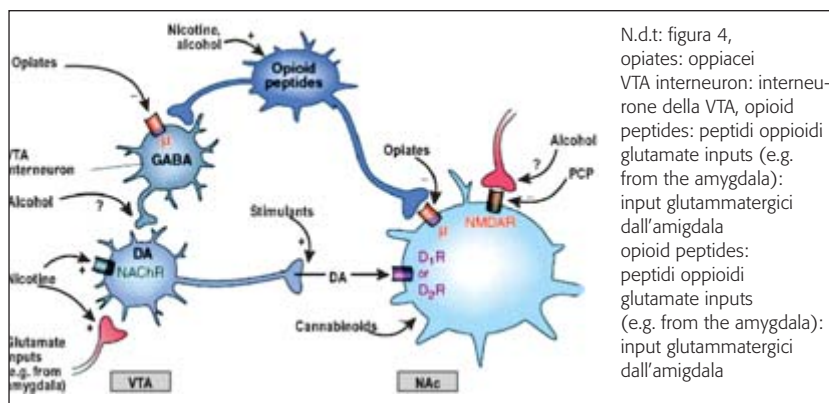



Figura 4. Azione di diverse droghe sull'attività dopaminergica a livello del nucleo accumbens.

Quasi tutte le droghe che danno dipendenza agiscono aumentando il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens (qui indicato come NAc; in basso a destra). Questo aumento può essere diretto, come avviene con gli stimolanti, con un aumento del rilascio di dopamina da parte dei neuroni dell'area tegmentale ventrale (VTA; in basso a sinistra). Altre droghe che danno assuefazione (per esempio l'alcol, la cannabis e la nicotina) aumentano l'attività della dopamina indirettamente influenzando i neuroni che successivamente modificano la quantità di dopamina rilasciata nel NAcc. Questo può essere il risultato di un'inibizione di una reazione disinibitoria, come succede con gli oppiacei, come pure di una risposta eccitatoria (per esempio con la nicotina). Nota: "+' si riferisce a una risposta eccitatoria" -' indica l'inibizione (Hyman *et al.*, 2006).
Ristampato con autorizzazione da *Annual Review of Neuroscience*, Volume 29 © 2006 by Annual Reviews (www.annualreviews.org).

DOPAMINA, RICOMPENSA E APPRENDIMENTO

Il NAcc rappresenta una parte fondamentale del sistema neurale coinvolto nell'apprendimento, nella ricompensa e nella motivazione. Le attività ricompensanti quotidiane, o i rinforzi naturali, come il cibo, le relazioni e il sesso producono aumenti di dopamina nel NAcc molto più ridotti di quelli delle droghe di dipendenza (Kelley e Berridge, 2002). Alcune droghe che danno assuefazione producono un quantitativo di dopamina nel NAcc oltre dieci volte superiore rispetto a quello prodotto dai rinforzatori naturali, e l'aumentata risposta della dopamina alle droghe dura molto più a lungo. Si pensa che sia questo rilascio in eccesso di dopamina provocato dalle droghe che danno assuefazione ciò che rende l'uso di droghe molto più attraente delle attività ricompensanti quotidiane (Hyman, 2005) (v. Figura 5).

Si riteneva che fosse l'aumento della segnalazione dopaminergica nel NAcc a conferire alle droghe i loro effetti ricompensanti o euforici. L'imaging del funzionamento cerebrale durante l'intossicazione mostra che gli aumenti di dopamina a livello dell'accumbens sono correlati a referti soggettivi di euforia (Volkow *et al.*, 2004a). Ciò è chiaro soprattutto nel caso delle droghe stimolanti in cui maggiore è il rilascio di dopamina nel Nacc e maggiore è l'euforia che viene registrata (Laruelle *et al.*, 1995; Drevets *et al.*, 2001). Tuttavia ciò non si verifica sempre. Esistono molti studi che mostrano una scarsa correlazione tra stati soggettivi di piacere e l'assunzione di droga (Robinson e Berridge, 2000). Mentre la dipendenza avanza, il consumo di maggiori quantità di droga non aumenta il piacere sperimentato; di fatto nella maggior parte dei casi, le esperienze ricompensanti o euforiche si riducono con un uso in aumento. Inoltre, la nicotina, una droga che crea altamente dipendenza, incrementa il rilascio di dopamina nel NAcc in mancanza di significativi effetti euforici (Nisell *et al.*, 1994; Balfour, 2004; Koob e Le Moal, 2006). La ricerca recente ha suggerito che il rilascio dopaminergico all'interno del NAcc potrebbe di fatto riflettere la salienza, o significatività degli stimoli, indipendentemente dalla loro

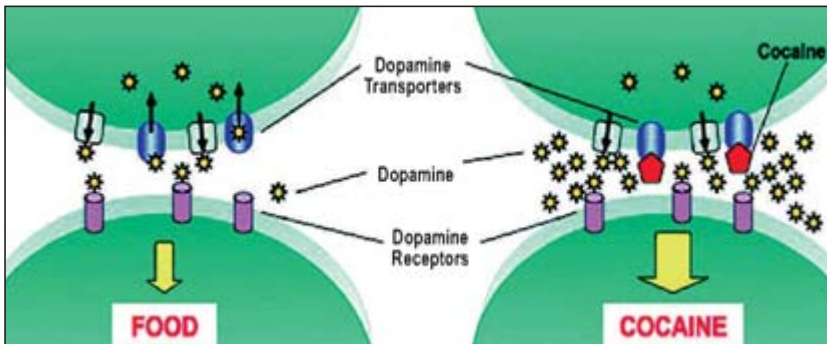



Figura 5. Le attività ricompensanti aumentano la segnalazione della dopamina.
Le droghe che danno dipendenza agiscono sulla via della ricompensa del cervello per provocare enormi aumenti di attività della dopamina nel nucleo accumbens. Anche le attività quotidiane aumentano l'attività della dopamina in questa via della ricompensa ma con un'intensità molto inferiore. L'eccessivo rilascio di dopamina dovuto a droghe come la cocaina produce cambiamenti in altre parti del sistema nervoso che focalizza la sua attenzione sull'uso di droga. Ridisegnato a partire da NIDA 'Drugs, brains and behavior: The science of addiction', Washington DC, 2007.

capacità di ricompensare o di indurre euforia [4]. L'uso cronico di droghe produce cambiamenti nella via della motivazione o della ricompensa che rendono il sistema di ricompensa sensibile alle droghe che danno assuefazione e agli stimoli della droga. Questi sistemi non mediano l'aspetto piacevole o euforico dell'assunzione di droga così tanto quanto un "sottocomponente della ricompensa" chiamato salienza (Robinson e Berridge, 2000, p. s94). Associando forti aumenti di dopamina all'assunzione di droga e agli stimoli della droga, l'apprendimento guida la motivazione all'assunzione di droghe, indipendentemente da qualsiasi piacere che il loro uso possa apportare. Pertanto, gli eventi possono essere percepiti come salienti non soltanto per via dei loro effetti ricompensanti, bensì perché sono originali oppure attirano l'attenzione. Questa proprietà potrebbe spiegare il perché stimoli avversivi o spiacevoli siano anche in grado di motivare il comportamento (Robinson e Berridge, 2000), il perché l'uso di droghe persista molto dopo che i suoi effetti immediati cessino di essere ricompensanti, e il perché la nicotina aumenti il rilascio di dopamina senza produrre effetti euforici (Robbins *et al.*, 2007).

Questa ricerca suggerisce che la dopamina funziona da segnale per l'apprendimento circa le esperienze e viene rilasciata quando un'esperienza ricompensante è nuova, meglio di quanto atteso o imprevista (Schultz *et al.*, 1997; Schultz, 2006). Essa ricopre un ruolo importante nell'identificare e ricordare quali attività o esperienze valgano la pena di essere ricercate e ripetute. La segnalazione della dopamina stimola la ripetizione del comportamento che aumenta il suo rilascio (Berridge e Robinson, 1998). Pertanto, quando il sistema della dopamina diventa sovraeccitato dall'uso di droghe, la ricerca della ripetizione di questi effetti può dominare altre attività importanti mirate a obiettivi. Le droghe che generano dipendenza sfruttano questo circuito naturale di ricompensa per stimolare l'uso ripetuto di una droga.

La capacità del consumo di una droga che induce dipendenza di rinforzare o stimolare il ripetuto uso di droga mediante l'aumento dell'attività dopaminergica rappresenta il risultato di eventi ricompensanti acuti che avvengono in opposizione a un background di un sistema di ricompensa dopaminergico normalmente funzionante. Mentre l'uso di droghe inizialmente aumenta il rilascio di dopamina, l'utilizzo cronico di esse diminuisce drammaticamente tale rilascio. Il ripetitivo aumento del rilascio di dopamina e della segnalazione dopaminergica nella via della ricompensa porta a una down-regolazione della segnalazione dopaminergica, e a una riduzione di attività nel circuito della ricompensa. Sembra che la neurochimica della via della ricompensa si adatti ai ripetuti innalzamenti del rilascio di dopamina mediante una down-regolazione compensatrice. Questo rappresenta ampiamente il risultato di una diminuzione del numero di recettori dopaminergici post-sinaptici in regioni come il corpo striato (Volkow e Li, 2004) (v. Figura 6).

Questi effetti riducono in modo significativo l'attività nel sistema dopaminergico della ricompensa. Così facendo, sembra che l'uso ripetuto di droghe resetti la soglia per l'attivazione del sistema di ricompensa in modo che il NAcc diventi meno sensibile agli effetti ricompensanti delle attività quotidiane di utilizzatori cronici di droghe. Tuttavia, dosi aumentate di droghe che danno dipendenza possono comunque produrre grandi aumenti di dopamina che sono in grado di attivare i centri della ricompensa.

Mano a mano che l'uso ripetuto di droghe assume maggiore rilevanza sulle attività rinforzanti normali o

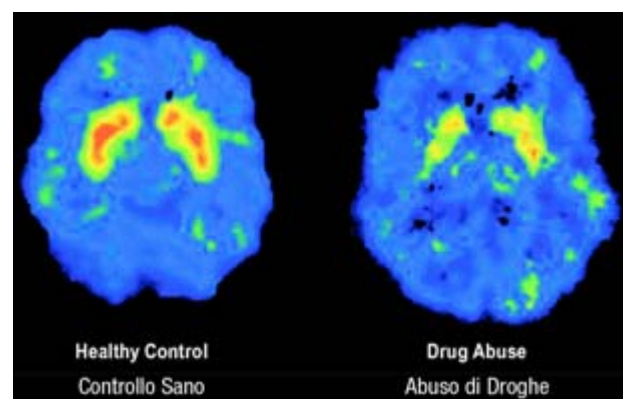



Figura 6. Recettori dopaminergici diminuiti a causa dell'abuso di droghe.
Mentre l'uso iniziale di droga produce grandi aumenti di attività dopaminergica, l'uso cronico di droghe porta infine a una riduzione significativa di tale attività. L'abuso dello stimolante metanfetamina produce diminuzioni significative della densità dei recettori dopaminergici nello striato. Si ritiene che simili cambiamenti persistenti nella segnalazione dopaminergica spieghino il perché gli individui che soffrono di dipendenza diventino così motivati a consumare droghe. Ristampato con autorizzazione dal American Journal of Psychiatry (© 2001), American Psychiatric Association.

quotidiane, viene rafforzato l'apprendimento condizionato dell'associazione tra gli effetti della droga e gli indizi esterni correlati. Questa attività ridotta nel circuito dopaminergico della ricompensa può persistere per mesi dopo l'astinenza e può diventare la ragione per cui tossicodipendenti in astinenza, possano avere una recaduta mesi o persino anni dopo essere diventati astinenti (Volkow e Fowler, 2000; Volkow *et al.*, 2004a). Sembra anche che la diminuzione dell'attività dopaminergica nella via della ricompensa porti all'instaurarsi dei sintomi da astinenza (v. sotto).

DOPAMINA E ASTINENZA

I cambiamenti nel sistema di ricompensa dopaminergico prodotti dall'uso cronico di droga potrebbero anche spiegare il processo di astinenza alla droga (Hyman, 2005; Hyman *et al.*, 2006). Una cessazione improvvisa dell'uso cronico di droghe porta a una diminuzione del rilascio di dopamina e soglie elevate di ricompensa che potrebbero condurre alla ricerca di droga per alleviare lo stato avversivo di astinenza. In questo modo il sollievo dai sintomi dell'astinenza possono diventare uno stato motivazionale come la sete o l'appetito (Hutcheson *et al.*, 2001) che stimola la ricerca di droga (Koob e Le Moal, 1997).

La teoria dopaminergica della dipendenza viene spesso considerata un modello edonico della tossicodipendenza, ovvero, essa presuppone che gli individui usino droghe che danno assuefazione per provare piacere ed evitare i sintomi dell'astinenza. Mentre l'astinenza spiega parzialmente il desiderio dei tossicodipenti di assumere droghe, non spiega la compulsione o la perdita di controllo sull'uso nella tossicodipendenza (Tiffany, 1990; O'Brien *et al.*, 1998). Non spiega nemmeno il perché droghe da dipendenza come la cocaina e le anfetamine, che non producono sintomi intensi d'astinenza, provochino tuttavia fortemente dipendenza. Nel tentativo di spiegare questi fenomeni, la ricerca neurobiologica recente si è focalizzata sugli effetti che l'uso cronico di droghe ha sul funzionamento di parti del cervello coinvolte nel controllo comportamentale, nella memoria, nella cognizione e nel processo decisionale.

IL SISTEMA OPPIOIDE ENDOGENO

Il sistema oppioide endogeno del cervello è un ulteriore sistema che ricopre anche un ruolo nella tossicodipendenza. Si tratta di un sistema di neurotrasmettitori peptidici che comprende una serie di diversi peptidi (le endorfine, le encefaline e la dinorfina) che interagiscono con uno dei tre recettori oppioidi – mu, delta e kappa. I recettori mu mediano gli effetti piacevoli sia delle droghe oppiacee, come l'eroina e la morfina [5] come pure degli oppioidi endogeni, come le endorfine.

L'identificazione del recettore mu come il sito di azione per l'eroina e altri oppioidi ha portato all'uso di antagonisti (farmaci come il naxalone e il altrexone che impediscono gli effetti ricompensanti dell'eroina legandosi agli stessi recettori) per curare la dipendenza da oppiacei (v. p. 60). Questi antagonisti sono utili anche clinicamente nella dipendenza da alcol probabilmente perché anche l'alcol rilascia endorfine nel cervello. I cambiamenti dei recettori oppiodi del cervello potrebbero anche avere un ruolo nella dipendenza ad altre droghe [6], il che potrebbe spiegare perché gli antagonisti degli oppioidi, come il naltrexone, sembrano essere efficaci nel trattamento di altre dipendenze (v. p. 61).

La ricerca ha mostrato che i cambiamenti della dopamina e degli oppioidi in risposta all'uso di droghe sembrano essere necessari per lo sviluppo della dipendenza [7]. Tuttavia grandi aumenti di attività dopaminergica nelle regioni limbiche non sono sufficienti per lo sviluppo della dipendenza perché possono verificarsi sia in soggetti che soffrono che in quelli che non soffrono di tossicodipendenza. Il rilascio di dopamina spiega il perché le droghe che danno dipendenza siano ricompensanti o rinforzanti, ma non spiega il motivo per cui alcuni utilizzatori smettano mentre altri continuino ad utilizzare queste droghe, dopo che i loro effetti ricompensanti siano cessati e a dispetto delle conseguenze sociali e fisiche negative che derivano dal loro uso. La dipendenza è dovuta a una serie di cambiamenti plastici o neuroadattamenti nel cervello che sono responsabili dei cambiamenti cognitivi necessari per mantenere il ciclo della dipendenza. I cambiamenti neurobiologici alla base di questi deficit cognitivi sono il prossimo argomento di questa sezione.

CAMBIAMENTI MOLECOLARI E CELLULARI NELLA TOSSICODIPENDENZA

Esiste una crescente evidenza che l'uso cronico di droghe e i cambiamenti nella segnalazione dopaminergica sopra delineati producano neuroadattamenti nella neurocircuiteria molecolare e cellulare che mantengono la dipendenza, in particolar modo nel sistema mesolimbico dopamininergico. L'uso cronico di droghe porta a cambiamenti plastici a livello delle sinapsi in circuiti naturali fondamentali che sono ritenuti responsabili dei comportamenti caratteristici di dipendenza descritti sotto.

Dai primi anni Settanta, sussiste una ricerca importante atta a identificare i processi molecolari e cellulari che possono rafforzare o indebolire la connettività tra neuroni; un processo la cui esistenza fu ipotizzata inizialmente fin dal 1894 da un pioniere delle neuroscienze, Ramon y Cajal (Kauer e Malenka, 2007). Tale processo è ora noto come plasticità sinaptica che si riferisce al processo molecolare e cellulare mediante il quale le informazioni, l'esperienza o le risposte apprese vengono immagazzinate nel cervello.

L'apparato molecolare alla base della plasticità sinaptica fu osservato per la prima volta nelle sinapsi eccitatorie glutammatergiche dell'ippocampo (Bliss e Lomo, 1973). Questo processo molecolare è noto come potenziamento a lungo termine (LTP) e descrive in che modo i comportamenti osservati o l'apprendimento possano essere codificati mediante cambiamenti molecolari e cellulari nella connettività neurale. La plasticità sinaptica è un processo attività-dipendente che permette alle sinapsi di essere potenziate (LTP), oppure indebolite (depressione a lungo termine oppure LTD). L'LTP è il processo di segnalazione che permette alla connessione sinaptica tra due neuroni di essere potenziata. La forma più ampiamente studiata e maggiormente compresa di LTP o plasticità sinaptica è l'LTP dipendente dal recettore dell'N-metil-D-aspartato (NMDAR) [8]. La concomitanza dell'attivazione del NMDAR dovuta al rilascio di glutammato presinaptco mentre la membrana post-sinaptica è significativamente depolarizzata attiva una cascata di segnalazione che potenzia la connessione sinaptica. L'attivazione del NMDAR permette al calcio di entrare nel neurone postsinaptico, scatena la cascata di segnalazione intracellulare che ha come conseguenza un aumento del numero dei recettori dell'acido propionico -Amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolo (AMPARs) nella membrana post-sinaptica. Questa cascata di segnalazione genera anche cambiamenti morfologici del neurone che sembrano essere essenziali per l'LTP della sinapsi. Questo cambiamento nella sinapsi consente a un tipo di informazione, sia essa l'esperienza di un evento o una risposta appresa, di essere codificata nel cervello. Il processo dell'LTP viene meglio racchiuso nell'espressione: "neuroni che scaricano insieme, si potenziano insieme". I meccanismi molecolari che sono alla base della plasticità sinaptica NMDAR-dipendente sono raffigurati nella Figura 7. Questi cambiamenti sinaptici coinvolgono anche una quantità di processi cellulari fondamentali, come la segnalazione intracellulare, la regolazione l'espressione genica, la sintesi e il traffico delle proteine, l'organizzazione e l'eccitabilità della membrana, nonché la morfologia neuronale.

L'associazione tra cambiamenti sinaptici, apprendimento e memoria fu inizialmente descritta nei neuroni ippocampali, una regione importante per la memorizzazione di i dettagli o i fatti relativi ad eventi (memoria dichiarativa). È stato sostenuto che la tossicodipendenza sia una forma di apprendimento e memoria patologici (Kelley, 2004; Hyman, 2005; Hyman *et al.*, 2006). Tuttavia, sta diventando evidente che la plasticità dell'LTP, e l'LTD complementare che comporta un indebolimento della connettività sinaptica, siano processi molecolari fondamentali che avvengono nella maggior parte delle sinapsi nel cervello, incluso il sistema mesolimbico di ricompensa e le regioni corticali. Essi sono coinvolti nel rafforzamento o nell'indebolimento delle sinapsi che sono associate a una vasta gamma di funzioni cognitive.

Attualmente vi sono maggiori evidenze che i processi

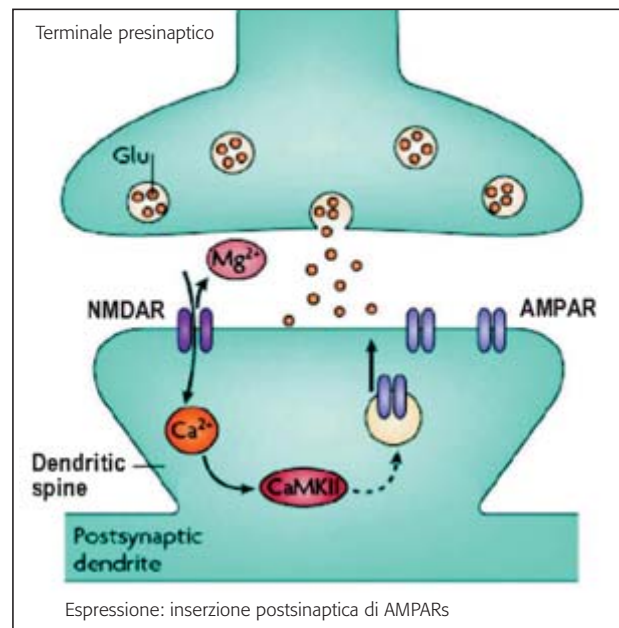



Figura 7. Potenziamento a lungo termine NMDAR-dipendente.
Diagramma schematico altamente semplificato del processo di plasticità sinaptica osservato nei neuroni glutammatergici del cervello. Il potenziamento a lungo termine (LTP) dipendente dal recettore di N-metil-d-aspartato (NMDAR) è stato osservato in molte regioni diverse del cervello. Dipende dalla coincidenza dell'attivazione postsinaptica del NMDAR durante una significativa depolarizzazione della membrana, che avvia le molecole segnalatrici interne, come la protein-chinasi II calcio/calmodulina-dipendente (CaMKII). Queste molecole segnalatrici hanno come conseguenza l'inserimento di un recettore dell'acido propionico – amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolo (AMPAR) nella membrana postsinaptica – un meccanismo principale alla base dell'espressione dell'LTP. Sono stati osservati diversi altri tipi di plasticità sinaptica che non tratteremo in questa sede ma che comportano tutti una rete di cambiamenti molecolari e sinaptici complessi, simili a quelli presenti nella Figura (v. Kauer e Malenka, 2007 per una trattazione più esaustiva).
Ristampato da *Nature Reviews Neuroscience*, Volume 8, "Synaptic plasticity and addiction", Kauer e Malenka (© 2007) con autorizzazione da Macmillan publishers Ltd.

coinvolti nella plasticità sinaptica siano implicati nello sviluppo e nel mantenimento della dipendenza, e forniscano i meccanismi molecolari per i cambiamenti neuroanatomici che sono alla base dei comportamenti psicologici caratteristici della dipendenza, come appetizione compulsiva, una danneggiata inibizione degli impulsi e la ricaduta (Kauer e Malenka, 2007). È stato mostrato che molte delle molecole implicate nell'LTP e nell'LTD sono coinvolte nella plasticità sinaptica dovuta all'abuso di droga (Kelley, 2004). Si è inoltre mostrato che bloccando i recettori di NMDA si impedisce la formazione di comportamenti di dipendenza e di cambiamenti sinaptici nei modelli animali (Kauer e Malenka, 2007).

Le droghe di abuso possono cooptare i meccanismi della plasticità sinaptica nei circuiti neurali coinvolti nel processo di ricompensa e rinforzo (Kauer, 2007) nelle regioni della via della ricompensa dopaminergica mesolimbica, includendo la VTA e il NAcc. Anche altre regioni limbiche, tra cui la corteccia prefrontale, sono sottoposte a neuroadattamenti che hanno come conseguenza la dipendenza. La plasticità sinaptica nella VTA è respon-

sabile delle risposte acute iniziali alle droghe di abuso, così pure degli adattamenti a lungo termine nelle regioni innervate dai neuroni dopaminergici della VTA (Kauer, 2007; Volkow *et al.*, 2000).

Lo sviluppo di comportamenti di dipendenza più profondamente radicati in risposta all'uso cronico di droga su periodi di tempo più estesi è il risultato di cambiamenti plastici nelle regioni che si trovano a valle, come il NAcc e altre regioni limbiche. La plasticità sinaptica in queste regioni ha come conseguenza la formazione di associazioni forti e durature tra gli aspetti rinforzanti delle droghe e i vari indizi, sia esterni che interni, correlati all'uso di droga (Calabresi *et al.*, 2007). Sembra che siano questi cambiamenti duraturi a stare alla base dell'esperienza di un bisogno compulsivo di droga, della motivazione all'uso di droghe, e della ricaduta se riesposti a esperienze associate all'uso di droga o sotto stress. Lo studio della plasticità sinaptica rappresenta relativamente un nuovo sforzo. Identificando i cambiamenti molecolari e cellulari che mantengono la dipendenza, si spera che sia possibile sviluppare nuove droghe farmacologiche capovolgendo o riducendo alcuni di questi cambiamenti. Questo aumenterà la nostra capacità di curare e prevenire la dipendenza (Calabresi *et al.*, 2007). Successivamente, si discuterà delle caratteristiche psicologiche della dipendenza e dei cambiamenti neuroanatomici che ne stanno alla base.

COMPULSIONE, DESIDERIO COMPULSIVO E CONTROLLO INIBITORIO

Negli ultimi anni, la ricerca di neuroimaging ha studiato i cambiamenti in alcune regioni della corteccia frontale di individui affetti da tossicodipendenza. Sono risultati di particolare interesse la corteccia orbitofrontale (OFC) e il giro del cingolo anteriore (aCG), che si è ipotizzato siano coinvolti rispettivamente nel desiderio compulsivo e nell'assunzione compulsiva di droga, nonché nella perdita di controllo sull'uso di droga (Volkow e Fowler, 2000; Volkow *et al.*, 2003). Spesso si pensa che questi comportamenti definiscano la tossicodipendenza. La OFC fornisce rappresentazioni interne della salienza degli eventi e gli assegna dei valori. Ciò permette a un individuo di comparare le probabili conseguenze derivanti dal perseguimento di diversi obiettivi (Schoenbaum *et al.*, 2006). L'aCG viene coinvolto nell'inibizione degli impulsi ad agire (Volkow *et al.*, 2004b; Yucel e Lubman, 2007).

Gli studi di imaging hanno mostrato che un'attività ridotta della dopamina nel NAcc sia correlata a cambiamenti dell'attività nell'OFC e nel aCG (Goldstein e Volkow, 2002; Volkow et al., 2000; Volkow e Li, 2004). L'esposizione alle droghe e a indizi ad esse legati aumenta drammaticamente l'attività della dopamina nella OFC e nel aCG di individui colpiti da dipendenza (v. Figura 8). Si pensa che la maggior attività metabolica nella OFC e

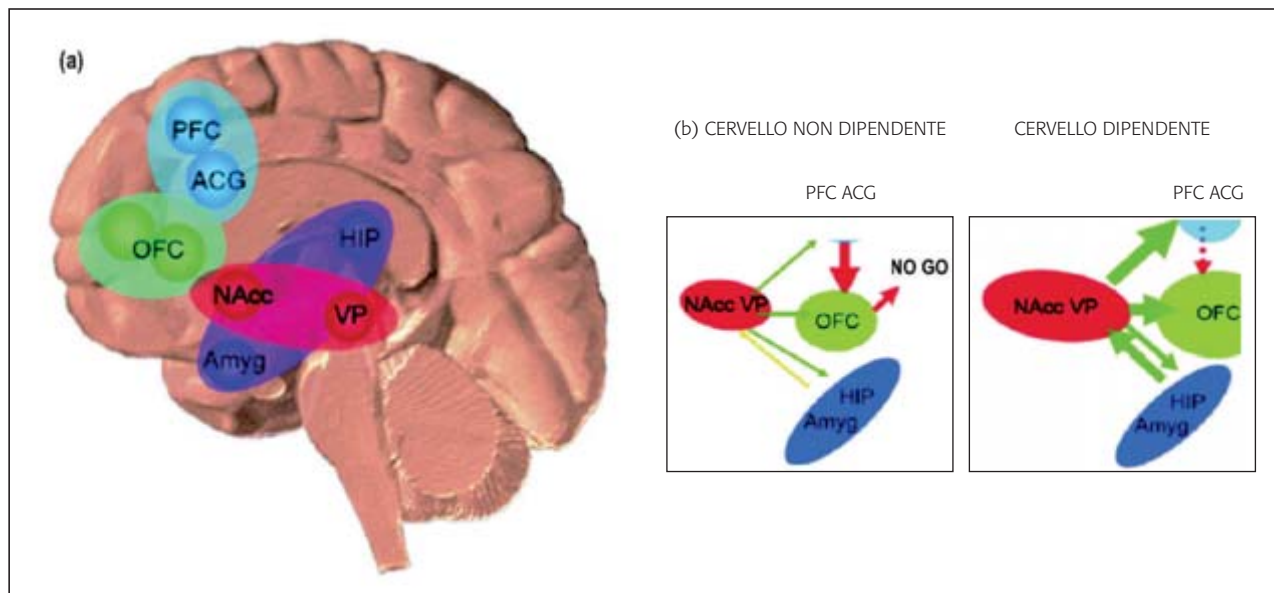



Figura 8. Cambiamenti plastici nella neuroanatomia della tossicodipendenza

Questo diagramma schematico della neuroanatomia della dipendenza raffigura i cambiamenti plastici che risultano dall'abuso cronico di droga e generano dipendenza. (a) La visione sagittale di un cervello raffigurante quattro circuiti che sembrerebbero avere ruoli chiave nella dipendenza: (1) la predizione della ricompensa e del piacere (in rosso) coinvolge il nucleo accumbens (NAcc) e il pallido ventrale (VP); (2) la memoria e l'apprendimento (in viola), avvengono nell'amigdala (Amyg) e nell'ippocampo (HIP); (3) la motivazione, la valutazione dell'impulso e della salienza (in verde) avvengono nella corteccia orbitofrontale (OFC); e (4) il controllo cognitivo (in azzurro), incaricato di reprimere le appetizioni compulsive, situato nella corteccia prefrontale (PFC) e nel giro del cingolo anteriore (aCG). (b) Un modello ipotetico della tossicodipendenza. L'uso cronico di droga aumenta il valore di rilevanza di una droga (in rosso) e i suoi indizi associati (in viola) nella tossicodipendenza (a destra) se confrontati con quelli del cervello non dipendente (a sinistra), mentre la forza del controllo inibitorio è indebolita (in azzurro), aprendo la strada a una motivazione non repressa (in verde). Ciò ha come conseguenza l'uso ripetuto di droghe nonostante le conseguenze che provoca e i tentativi di smettere.

Ristampato da Trends in *Molecular Medicine 12*, "Drug Addiction: the neurobiology of disrupted self-control", Baler e Volkow (© 2006) con autorizzazione da Elsevier.

nel aCG di utilizzatori attivi di droghe in risposta all'aumento di attività dopaminergica sia una spiegazione parziale dell'appetizione compulsiva. I tossicodipendenti mostrano un'attivazione aumentata nella OFC se messi a confronto con indizi relativi alla droga, ricordi di esperienze di droga passate oppure la droga da cui dipendono. Il grado di attività nella OFC e nel aCG è correlato a un desiderio compulsivo di droga riferito soggettivamente (Volkow e Fowler, 2000; Volkow *et al.*, 2004b; Risinger *et al.*, 2005).

I cambiamenti dell'attività dopaminergica nella OFC accompagnano anche i processi di astinenza (Volkow *et al.*, 1991). Mentre un tossicodipendente è sottoposto alla detossificazione, l'attività metabolica nella OFC passa da un livello estremamente elevato a uno estremamente basso. Esponendo i tossicodipendenti in astinenza alla loro droga di preferenza o agli indizi legati a droga produce iperattività nella OFC che è correlata a un desiderio compulsivo autoriferito. Sembra che il desiderio compulsivo indotto dall'OFC sia responsabile della compulsione di assumere droghe. Questi cambiamenti nella OFC possono persistere nell'astinenza il che spiega perché molti tossicodipedenti in astinenza riferiscano continui impulsi ad usare droghe e abbiano una ricaduta in risposta agli indizi legati alle droghe.

CONTROLLO ESECUTIVO E DANNO COGNITIVO

A chi non è del settore, sembra lampante che l'uso continuato di droghe da parte dei tossicodipendenti nonostante le conseguenze avverse rifletta un "controllo esecutivo" danneggiato, ossia, una capacità danneggiata di ragionare e razionalizzare le decisioni e le azioni. Tuttavia, è soltanto di recente che i centri neurali del controllo esecutivo e del processo decisionale cognitivo sono stati coinvolti nella tossicodipendenza (Goldstein e Volkow, 2002; Bechara, 2005; Goldstein et al., 2007). La decisione di continuare a utilizzare droghe comporta la selezione di obiettivi da una rosa di scelte. Si pensa che la capacità di rappresentare gli obiettivi, valutare e selezionare diverse sequenze di azioni dipenda dal mantenimento delle rappresentazioni di obiettivi all'interno della corteccia prefrontale (PFC) (Roesch e Olson, 2004; Rolls, 2004).

Hyman (2005, 2006) suggerì che la capacità di aggiornare le informazioni nella PFC, selezionare nuovi obiettivi ed evitare la ripetizione compulsiva di un particolare comportamento o pensiero sia controllata dal rilascio di dopamina. È stata anche avanzata l'ipotesi che cambiamenti nella segnalazione dopaminergica possano influenzare la nostra capacità di creare nuovi obiettivi o scegliere diversi comportamenti.

Ciò sembra essere confermato da studi computazionali di un tipo di rilascio della dopamina (detto fasico) (Schultz *et al.*, 1997; Schultz, 2006). Ciò suggerisce che le droghe che danno dipendenza forniscono un segnale potente che sovverte il normale processo di apprendimento collegato alla dopamina nella PFC. Le ricompense naturali, con una segnalazione della dopamina relativamente bassa, potrebbero non riuscire ad aprire l'accesso alla PFC, deviando potentemente il comportamento dei tossicodipendenti verso l'utilizzo di droga e lontano dalle normali attività quotidiane. Questa ipotesi è sostenuta da studi di neuroimaging. Gli indizi che indicano la disponibilità di droga assumono una rilevanza stimolante eccessiva a causa del rilascio di dopamina nel nucleo accumbens e nella corteccia prefrontale. Ne risulta che il comportamento di ricercare droga venga rafforzato dagli effetti della dopamina nella corteccia prefrontale (Robbins e Everitt, 1999; Berke e Hyman, 2000; Berke, 2003).

Oltre ad una maggiore motivazione ad utilizzare droghe, i tossicodipendenti presentano danni cognitivi che impediscono loro di riconoscere le conseguenze del loro uso di droga e di inibire gli impulsi ad utilizzarle. La ricerca recente mediante imaging ha evidenziato i cambiamenti nella PFC. In particolare, sembra che i cambiamenti nella PFC dorsolaterale e nel aCG impediscano ai tossicodipendenti di considerare opzioni diverse dall'uso di droga o a favore dell'inibizione di tale uso (v. pp. 40-42), prolungando pertanto l'uso delle stesse e ritardandone la cessazione. I risultati di studi di neuroimaging sono sostenuti da test neurocognitivi che hanno scoperto un'attenzione danneggiata e un controllo esecutivo ridotto negli individui affetti da tossicodipendenza (Bechara *et al.*, 2001; Goldstein e Volkow, 2002; Fillmore, 2003; Hester e Garavan, 2004; Bechara, 2005; Goldstein *et al.*, 2007; Yucel e Lubman, 2007).

È stato sostenuto che il processo decisionale, oltre a includere processi cognitivi maggiormente razionali di analisi e bilanciamento delle diverse opzioni di azione, comprenda anche processi affettivi e viscerali (Paulus, 2007). Aumenta l'importanza del ruolo che ha l'introcezione – la consapevolezza o la percezione del corpo – nel guidarci verso la scelta di alcune azioni (Damasio *et al.*, 2000; Craig, 2002). Sembra che la corteccia insulare sia centrale nelle percezioni corporee o nei sentimenti, e nel caso della dipendenza, nel ruolo fondamentale che riveste nel chiarire il motivo per cui i desideri compulsivi abbiano la capacità di catturare o guidare i nostri pensieri e le nostre azioni. Per un'ulteriore trattazione dell'introcezione dell'appetizione compulsiva di droga nella corteccia insulare leggere "Rappresentazione degli impulsi corporei", (p. 44).

Nell'ottobre del 2007, la rivista Science conteneva una sezione speciale dedicata alla neurobiologia del processo decisionale (Koechlin e Hyafil, 2007; Kording, 2007; Paulus, 2007; Sanfey, 2007; Stern, 2007), che spiegava come le azioni che gli individui selezionano siano il risultato di interazioni tra una quantità di processi neurali gerarchici complessi e altamente integrati che sono distribuiti nel cervello (dalle parti "primitive"

del mesencefalo alle regioni corticali recentemente evolute) (Paulus, 2007). Ciò comprende una serie di processi neurocognitivi che vengono discussi nel Capitolo 2 di questa relazione [1]: valutazione e pianificazione [(2)]; motivazione e preferenza personale; e [(3)] stato corporeo interno e risposta a un evento (Paulus, 2007). Sembra che l'abuso cronico di droghe che danno assuefazione abbia un impatto su molte di queste funzioni, se non addirittura su tutte.

MEMORIA, APPRENDIMENTO E ABITUDINI

Anche alcune aree fondamentali del cervello coinvolte nell'apprendimento sono state ricollegate alla tossicodipendenza (Everitt e Robbins, 2005). Essa comporta l'apprendimento di nuove abitudini, pertanto non sorprende che i cambiamenti nelle vie neurali che sottostanno all'apprendimento e alla memoria di comportamenti abituali (o risposte condizionate) siano coinvolti nello sviluppo della dipendenza. Il sistema neurale coinvolto nella formazione di abitudini è la via mesolimbica, una regione del cervello che comprende il NAcc, l'amigdala, l'ippocampo e lo striato (caudato e putamen). Questi sistemi di memoria sono implicati: nell'apprendimento di stimoli condizionati (NAcc e amigdala); nell'apprendimento delle abitudini (il caudato e il putamen); e nella memoria dichiarativa (l'ippocampo).

Come notato sopra, gli stimoli relativi alla droga possono suscitare appetizioni compulsive in utilizzatori di droga astinenti e scatenare la ricaduta (O'Brien *et al.*, 1998). Gli studi condotti su animali con condizionamento Pavloviano mostrano costantemente che sia sufficiente un'unica esposizione a uno stimolo condizionato per ripristinare i comportamenti di dipendenza negli animali che sono stati in astinenza per lunghi periodi di tempo (Gold e Koob, 1989). In particolar modo, è stato mostrato che le aree del sistema limbico, in primo luogo l'ippocampo e l'amigdala, sono decisive nell'acquisizione, nel consolidamento e nell'espressione dell'apprendimento dello stimolo legato alla droga che guida la ricaduta in comportamenti di ricerca della stessa (Weiss *et al.*, 2000; v., 2005). Questa ricerca suggerisce che i cambiamenti nel funzionamento del cervello possono portare alla formazione di abitudini e conferire una rilevanza speciale a stimoli e contesti in cui le droghe vengono utilizzate. Queste associazioni alla droga apprese possono indicare successivamente stati interni di appetizione compulsiva che perpetuano la tossicodipendenza e portano alla ricaduta [9].

RAPPRESENTAZIONE DEGLI IMPULSI CORPOREI

La capacità di rappresentare lo stato interno del corpo, o introcezione, per un organismo è importante al fine di mantenere l'omeostasi – il processo che mantiene funzionante il corpo in una condizione stabile e generalmente produttiva (Damasio, 1999). L'introcezione è fondamentale anche nel plasmare o influenzare le scelte che facciamo (Damasio et al., 2000; Craig, 2002). È un aiuto importante nella decisione di ciò che un individuo necessita in una data situazione per soddisfare i bisogni dell'organismo (Paulus, 2007). Spesso questi stati vengono chiamati "stati affettivi", perché siamo influenzati da loro e sono anche considerati stati emozionali.

L'insula – una regione della corteccia che si trova a livello dell'intersezione del lobo frontale, temporale e parietale – è stata ricollegata a questo processo. L'insula riceve input dalla corteccia e dal talamo che convogliano informazioni riguardanti lo stato emozionale e omeostatico dell'organismo. L'insula ha anche proiezioni a diverse regioni corticali, incluse le cortecce sensoriali e associative, in modo rilevante la OFC e il aCG, e il tronco cerebrale e il sistema limbico, incluso l'amigdala, l'ipotalamo, il NAcc e lo striato. Queste dense connessioni permettono all'insula di collegare le informazioni provenienti dall'organismo, i centri emozionali e i sentimenti coscienti provenienti dalle regioni corticali. L'insula è coinvolta nella percezione cosciente dello stato fisiologico del corpo. Invia queste informazioni alle regioni corticali prefrontali per influenzare le decisioni su ciò che è necessario fare (Everitt e Robbins, 2005) e riveste anche un ruolo per quanto riguarda le emozioni e le risposte autonomiche.

Dato il ruolo che queste funzioni hanno nella dipendenza non è una sorpresa che proprio l'insula sembrerebbe avere un ruolo fondamentale nella tossicodipendenza (Contreras *et aI.*, 2007). Gli studi su animali suggeriscono che l'insula potrebbe rappresentare gli stati interni dell'organismo, come l'appetizione compulsiva, l'astinenza o il desiderio di assumere droghe, che vengono innescati da indizi associati ad esse (Kilts *et aI.*, 2001; Bonson *et aI.*, 2002). Il ruolo della corteccia insulare nell'esperienza di appetizione compulsiva di droga è visibile negli studi di neuroimaging che mostrano che nei tossicodipendenti l'insula è attiva durante un'appetizione compulsiva indotta da stimoli e che la sua attivazione sia correlata a referti soggettivi di appetizione compulsiva di droga (Contreras *et aI.*, 2007).

La consapevolezza o l'esperienza cosciente della risposta dell'organismo alle droghe è di importanza critica nel mantenimento dei comportamenti di dipendenza. L'esperienza del desiderio compulsivo di droghe rappresenta un potente fattore motivante per i tossicodipendenti ad usare droghe. La disattivazione dell'insula nei ratti impedisce la ricerca di droga (Contreras *et aI.*, 2007). Uno studio recente ha anche mostrato che gli individui che avevano lesioni nella corteccia dell'insula erano in grado di smettere di fumare facilmente e non avevano ricadute (Naqvi *et aI.*, 2007). Il danno all'insula non aumentava la probabilità di smettere, bensì aumentava il successo di coloro che provavano a ridurre il desiderio di fumare. Il ruolo rivestito dall'introcezione nelle scelte che facciamo

e il ruolo che l'insula ricopre in questo processo, particolarmente nella tossicodipendenza, è oggetto di sempre maggiore attenzione nelle neuroscienze della tossicodipendenza. Puntare su queste regioni potrebbe portare a nuove cure mediche e aiutare i clinici a sviluppare psicoterapie che cerchino di superare questi cambiamenti nella cognizione.

STRESS E USO DI DROGA

Studi basati sull'osservazione della tossicodipendenza nell'uomo mostrano che lo stress sia un potente fattore scatenante per la ricaduta nell'uso di droga (Koob, 1999). Gli eventi stressanti, in particolare se si verificano ripetutamente, incrementano l'affezione negativa e perciò aumentano la probabilità che un tossicodipendente in astinenza abbia una ricaduta. L'uso cronico di droghe causa anche cambiamenti neuroadattativi nel circuito dell'"anti-ricompensa" che include l'asse ipotalamico-pituitario-adrenale (HPA) e il neuropeptide, fattore rilasciante la corticotropina (CRF) (Koob e Le Moal, 2005). Gli individui in fase di astinenza acuta presentano un'aumentata attività del CRF nell'HPA e nelle regioni del sistema limbico, nonché un maggior rilascio di noradrenalina e di dinorfina, che sono tutti associati alla ricaduta nell'uso di droga. È stato mostrato che gli antagonisti dei recettori del CRF riducano un'assunzione eccessiva di droga (Koob e Le Moal, 2005).

Lo stress e i relativi ormoni possono colpire direttamente le vie naturali della ricompensa rendendo gli individui maggiormente vulnerabili allo sviluppo della dipendenza da droghe. Mentre sia lo stress acuto che quello cronico colpiscono la via della ricompensa dopaminergica, l'effetto che hanno nel corso del tempo e il loro impatto sull'uso di droga sono piuttosto differenti. Lo stress acuto scatena il rilascio di dopamina nella via neurale della ricompensa (Marinelli e Piazza, 2002). Il rapido aumento di dopamina nella via mesolimbica della ricompensa può motivare nel breve periodo la ricerca di droga in soggetti dipendenti, il che potrebbe portare alla ricaduta (Marinelli e Piazza, 2002).

Invece, lo stress cronico emette ormoni che scatenano il rilascio di dopamina nel NAcc (Stamford *et al.*, 1991), i ripetuti aumenti di ormoni dello stress, e di conseguenza di dopamina, e sensibilizza il sistema della ricompensa durante un lungo periodo di tempo (Marinelli e Piazza, 2002). Lo stress cronico ha come conseguenza neuroadattamenti all'interno del circuito della ricompensa che diminuiscono l'attività dopaminergica e riducono la sensibilità alle ricompense normali. Si pensa che i neuroadattamenti allo stresso cronico siano dovuti a una riduzione del numero di recettori dopaminergico. Tali neuroadattamenti portano anche allo sviluppo di anedonia, ossia l'incapacità di provare piacere [10]. Questa sensibilizzazione del sistema della ricompensa fa sì che gli ex tossicodipendenti che sperimentano uno stress siano più reattivi alle droghe di abuso, e pertanto, più vulnerabili allo sviluppo di dipendenza se utilizzano droghe (Marinelli e Piazza, 2002). La sensibilizzazione può anche persistere molto dopo che lo stress sia stato superato. Una maggiore sensibilità allo stress o all'ansia geneticamente basata può rendere gli individui più sensibili agli effetti dello stress e di conseguenza più vulnerabili allo sviluppo della dipendenza. Ciò è trattato più dettagliatamente qui di seguito.

VULNERABILITÀ ALLA TOSSICODIPENDENZA: FATTORI GENETICI E NEUROPSICOLOGICI

Questa sezione riassume brevemente la ricerca su due argomenti collegati fra loro: studi sui gemelli e studi di associazione genetica che indicano che i fattori genetici (come le differenze individuali nel metabolismo della droga e nelle risposte dei neurotrasmettitori agli effetti della droga) contribuiscono alle differenze individuali nella vulnerabilità alla dipendenza; e la ricerca neuropsicologica e di neuroimaging che suggerisce come le differenze genetiche nella vulnerabilità alla dipendenza possano anche stare alla base di differenze individuali nella prestazione cognitiva che influenzano la vulnerabilità alla dipendenza.

VULNERABILITÀ GENETICA ALLA DIPENDENZA

Studi familiari hanno mostrato costantemente che la dipendenza "è un vizio di famiglia" (Merikangas *et al.*, 1998), suggerendo che sussiste un notevole contributo genetico verso la vulnerabilità alla dipendenza (Ball e Collier, 2002; Ball *et al.*, 2007). La dipendenza si colloca tra i disturbi psichiatrici complessi maggiormente ereditabili (Goldman *et al.*, 2005) nonostante il fatto che affinché la predisposizione genetica possa essere espressa, un individuo debba ricorrere all'uso di droga, e il fatto che la decisione di usare droga possa essere influenzata da scelte personali e da politiche sociali. Le evidenze di studi sui gemelli e di adozione suggeriscono che il 40-60% del rischio di sviluppare disturbi da abuso di sostanze è dovuto a fattori genetici, in cui la percentuale dipende dalla sostanza oggetto (Nestler, 2000; Uhl *et al.*, 2004). Alcuni studi suggeriscono che il contributo genetico alla dipendenza ad alcune sostanze come la cocaina possa superare il 70% (Goldman *et al.*, 2005).

La struttura genetica ereditata da un individuo può influenzare in diversi modi il rischio di dipendenza. I geni possono avere effetti: sul modo in cui gli individui rispondono a determinate sostanze (ad esempio il metabolismo della droga, il relativo assorbimento e l'escrezione e l'attività o la sensibilità alla droga); tratti comportamentali che influenzano la disposizione di un individuo a provare le droghe (ad esempio il comportamento

di rischiare, l'impulsività, la ricerca di novità); oppure la probabilità di sviluppare un consumo problematico o dipendenza se si utilizzano droghe (per esempio quanto si considerino ricompensanti gli effetti della droga) (Rhee *et al.*, 2003). Ciò suggerisce che esistano due grandi tipi di predisposizioni genetiche alla dipendenza [1]: profili genetici che aumentano la probabilità che alcuni individui trovino ricompensanti gli effetti acuti delle droghe e

LA RESISTENZA ALLA DIPENDENZA DA ALCOL EREDITATA GENETICAMENTE

L'evidenza più forte della vulnerabilità o della resistenza alla dipendenza riguarda un gene, aldeide deidrogenasi 2 (ALDH2), che codifica una variante dell'enzima coinvolto nel metabolismo dell'etanolo (Thomasson *et al.*, 1991; Chen *et al.*, 1999). Il gene ALDH2 codifica per una variante meno attiva dell'enzima metabolico. Gli individui che sono omozigoti per l'allele ALDH2 (ossia hanno due copie) hanno maggiori possibilità di sperimentare rossori facciali, nausea e emicrania nel caso in cui consumino alcol. Si pensa che una prevalenza elevata di questi alleli spieghi la minor incidenza dell'alcolismo in alcune popolazioni dell'Est asiatico (Nestler, 2000).

Dato che la dipendenza è un disturbo complesso, è probabile che siano i diversi geni associati al rischio di dipendenza, la maggior parte dei quali danno un piccolo contributo individuale al rischio (Khoury *et al.*, 2003; Tyndale, 2003; Hall *et al.*, 2004a; Khoury *e al.*, 2004; Ball *et al.*, 2007). L'ipotesi più plausibile è che ci sia un numero notevole di geni coinvolti nell'iniziazione, adozione, persistenza e nella cessazione dell'abuso di droghe, ciascuno dei quali porterà un piccolo rischio relativo (Lerman and Berrettini, 2003). Gli effetti di questi tipi di profili genetici dipenderanno dagli stimoli e dai fattori scatenanti ambientali, come lo stress, l'opportunità di usare diverse droghe, l'uso di droga da parte di persone dello stesso grado nonché l'uso parentale e così via.

Una migliore comprensione dei contributi genetici nello sviluppo di disturbi da tossicodipendenza fa insorgere l'eventualità che si possa impedire l'inizio dell'uso di droga e della relativa dipendenza in individui ad alto rischio. Identificando coloro che sono geneticamente vulnerabili alla dipendenza, sarebbe possibile impedire la dipendenza vaccinando gli individui contro gli effetti ricompensanti delle droghe da abuso. Le psicofarmacoterapie potrebbero anche essere adattate alle vulnerabilità genomiche di un individuo (farmacogenomica and farmacogenetica) per permettere trattamenti della tossicodipendenza maggiormente efficaci ed efficienti. Identificando i geni e i prodotti genetici coinvolti nello sviluppo della dipendenza come, l'iniziazione, l'uso problematico di droga, la tolleranza, la rinuncia, la dipendenza, il desiderio compulsivo e la ricaduta, potrebbe anche essere possibile sviluppare trattamenti che mirano alle vulnerabilità genetiche e neuropsicologiche dell'individuo.

[2] profili genetici che rendono gli individui più o meno suscettibili allo sviluppo della dipendenza se utilizzano droghe.

Eventi ambientali significativi, come l'abuso fisico o sessuale adolescenziale, possono interagire con la suscettibilità genetica ad aumentare il rischio di sviluppare disturbi psichiatrici (Nestler *et al.*, 1996; Nestler, 2000; Caspi *et al.*, 2005; Goldman *et al.*, 2005; Ball *et al.*, 2007). Questi studi forniscono prove convincenti del fatto che sia i geni che l'ambiente abbiano un ruolo significativo nello sviluppo della dipendenza (Ball *et al.*, 2007).

Nonostante le forti evidenze di contributi genetici nei confronti della vulnerabilità alla dipendenza, tentativi di identificare in modo affidabile geni specifici di suscettibilità alla dipendenza si sono rivelati finora deludenti. Studi di associazione su larga scala hanno identificato numerosi geni candidati promettenti che conferiscono vulnerabilità alla dipendenza (Ball e Collier, 2002; Tyndale, 2003) ma pochi di questi alleli sono stati replicati in modo coerente e molte di queste associazioni sono modeste (Tyndale, 2003). La maggior parte dei geni candidati identificati finora sono associati all'attività dopaminergica e al sistema dopaminergico, ai recettori e trasportatori della dopamina [11], oppure a proteine che influenzano l'attività farmacologica o il metabolismo delle droghe che danno dipendenza.

LE VULNERABILITÀ ALLA DIPENDENZA: UNA CONFLUENZA DI FATTORI GENETICI E SOCIALI

Oltre alle vulnerabilità genetiche, vi sono fattori sociali che rendono alcuni individui maggiormente esposti alla possibilità di sviluppare una dipendenza rispetto ad altri. Questi fattori includono: il background socio-economico, l'esposizione all'uso di parentale di droghe, o all'uso da parte di persone dello stesso grado e un'esposizione precoce alle droghe, abuso fisico o sessuale, scarse prestazioni scolastiche e disturbi mentali come il disturbo di condotta, l'ansia e disturbi depressivi che si sviluppano durante l'adolescenza (Hawkins *et al.*, 1992).

Sia le suscettibilità genetiche che quelle ambientali allo sviluppo della dipendenza sono mediate da cambiamenti neuropsicologici nel cervello di chi fa uso di droga. Si pensa che i geni coinvolti nella dipendenza producano cambiamenti nella struttura o nel funziona-

mento di circuiti neurali specifici durante lo sviluppo che colpiscono la capacità di reazione di un individuo agli effetti dell'uso di droga. Il fatto che il potenziale di indurre dipendenza di diverse droghe (ossia le loro proprietà neurofarmacologiche) sia correlato al rischio genetico di dipendenza suggerisce che le vulnerabilità genetiche alla dipendenza siano mediate dalla neurobiologia (Goldstein e Kalant, 1990; Goldman *et al.*, 2005). Gli stressori ambientali e un'esposizione precoce all'uso di droga, in particolar modo durante l'adolescenza e il primo sviluppo, possono sortire anche effetti neuropsicologici significativi che lasciano gli individui vulnerabili all'abuso di sostanze o alla dipendenza da esse (Volkow e Li, 2005).

Studi di imaging cerebrale suggeriscono che la vulnerabilità potrebbe essere dovuta a: una ridotta sensibilità nei confronti dei rinforzatori naturali; un'attività interrotta nei circuiti di controllo; sensibilità a di stimoli condizionati nei confronti della droga; risposte dei circuiti di motivazione/pulsione alle droghe; e fattori neurobiologici coinvolti nella modulazione di questi circuiti (Volkow e Li, 2004). Si pensa che questi cambiamenti siano mediati da modifiche nella segnalazione dopaminergica.

Come è stato trattato in precedenza, si pensa che le differenze tra i circuiti della dopamina stiano alla base delle differenze individuali nella capacità di risposta agli effetti delle droghe,una dopo l'altra, vulnerabilità alle influenze e resistenza (v. pp. 32-37). Questa variazione nella reazione alle droghe è largamente dovuta alla conformazione genetica. L'attività della dopamina viene anche colpita da eventi ambientali dato che lo stress può aumentare il rilascio di dopamina nel NAcc (Koob, 1999) e i livelli dei recettori della dopamina (Papp *et al.*, 1994). Gli studi sui primati mostrano che l'attività della dopamina sia anche influenzata dalla posizione nella gerarchia sociale (Morgan *et al.*, 2002).

Il funzionamento della dopamina colpisce anche le predisposizioni alla auto-somministrazione di droghe negli animali. La manipolazione genetica del recettore della dopamina, DRD2, colpisce in modo marcato l'auto-somministrazione di droga. Livelli bassi di DRD2 potrebbero predisporre un individuo all'uso di droghe per compensare la diminuita attivazione del circuito di ricompensa, mentre livelli alti di DRD2 potrebbero essere protettivi. L'upregolazione genetica dei recettori DRD2 nei ratti riduce il consumo di alcol, suggerendo un bersaglio per il trattamento con farmaci o manipolazioni ambientali che aumentano l'espressione di DRD2. Il fatto che anche molti individui non affetti da dipendenza abbiano livelli bassi di DRD2 suggerisce che un basso livello di DRD2 predispone soltanto alla dipendenza.

Si pensa che anche altri tratti comportamentali o capacità cognitive non correlati alla via dopaminergica della ricompensa influenzino la vulnerabilità alla tossicodipendenza. L'imaging con risonanza magnetica funzionale di individui che sono impulsivi mostra differenze nell'eccitazione comportamentale corticolimbica e nei circuiti di controllo che sono colpiti dalla dipendenza (Brown *et al.*, 2006). Il controllo cognitivo è un altro tratto relativamente stabile che predice in modo significativo il successo della vita e che riveste un ruolo importante nello sviluppo della dipendenza (Eigsti *et al.*, 2006). Gli individui con disturbi di impulsività come il deficit di attenzione e iperattività (ADHD) o danno cognitivo hanno più probabilità di sviluppare disturbi da abuso di sostanze (Lynskey e Hall, 2001). Vi è anche un'elevata incidenza di abuso di sostanze tra individui con ansia o disturbi depressivi in cui l'uso di droga potrebbe rappresentare un tentativo fallito di automedicazione di sintomi disforici (spiacevoli) (Khantzian, 1985). Luso cronico di droga può anche generare ansia e disturbi depressivi. La relazione causale tra disturbi di dipendenza e disturbi affettivi probabilmente può avvenire in entrambe le direzioni, e a gradi variabili in diversi individui.

La ricerca neuropsicologica suggerisce che il cervello degli adolescenti e dei giovani adulti possa essere evolutivamente più vulnerabile alla dipendenza e all'abuso di sostanze di quelli di adulti più maturi (Volkow e Li, 2005). I tratti mesocorticali che sono coinvolti nei processi cognitivi, nel controllo esecutivo e nella motivazione non sono completamente sviluppati nel cervello adolescente (Sowell *et al.*, 2004) [(12)]. Di fatto, la PFC non matura completamente fino ai vent'anni di età (Gogtay *et al.*, 2004). Le connessioni neuroanatomiche tra l'amigdala e la PFC – il circuito responsabile del controllo cognitivo sulle emozioni – non si sviluppano completamente fino alla vita adulta (Cunningham *et al.*, 2002).

Queste osservazioni hanno due implicazioni principali. In primo luogo, dato che le regioni del cervello responsabili dell'inibizione degli impulsi e del ragionamento sulle conseguenze non sono completamente sviluppate, gli adolescenti hanno più probabilità di incorrere in comportamenti rischiosi come l'utilizzo di droga, trovano più difficile inibire gli impulsi, si impegnano nella ricerca di novità, e soffrono di miopia temporale che impedisce una piena stima delle conseguenze future del loro comportamento (Volkow e Li, 2005). In secondo luogo, l'immaturità evolutiva del cervello adolescente comporta che gli adolescenti possano essere particolarmente vulnerabili ai cambiamenti neurobiologici che avvengono come conseguenza di un uso cronico di droga. I cambiamenti neuropsicologici in un periodo così sensibile evolutivamente possono ridurre le capacità cognitive dell'individuo di superare la dipendenza. Questo potrebbe spiegare il perché studi epidemiologici mostrano che le persone che praticano l'abuso di sostanze nella prima adolescenza abbiano maggiori probabilità di sviluppare la dipendenza e minori probabilità di guarire di coloro che ritardano l'uso di droghe fino alla prima età adulta.

NOTE

1 Dal 2005, studi farmacologici e genetici hanno sottolineato un ruolo importante della norepinefrina e della serotonina nello sviluppo e nel mantenimento di comportamenti da dipendenza (Salomon *et al*., 2006). Si è perfino suggerito che questi cambiamenti possano avere luogo indipendentemente dalla dopamina (Lanteri *et al*., 2007). Questa ricerca sembra contraddire quegli studi che bloccano la dopamina durante l'autosomministrazione di droghe che danno assuefazione negli animali (Koob e Le Moal, 2006). Il dibattito in quest'area è considerevole ed è necessaria una maggiore ricerca. I lettori interessati facciano riferimento al recente articolo in *Biochemical Pharmacology* (Tassin, 2008).

2 La ricaptazione della dopamina viene ridotta bloccando il trasportatore agonista della dopamina (DAT), il quale aumenta la quantità di dopamina nella sinapsi e pertanto la segnalazione della dopamina.

3 Bisogna notare che la nicotina sembra essere una droga che da assuefazione atipica dato che gli aumenti di dopamina risultanti dall'ingestione di nicotina non sono tanto elevati quanto quelli notati con altre sostanze che danno assuefazione (ad esempio psicostimolanti e oppiacei). Vi sono alcune evidenze che suggeriscono che la capacità di assuefazione della nicotina possa dipendere in parte da altre sostanze chimiche contenute nel tabacco, come gli inibitori di monoamina ossidasi (MAOIs) (v. Villegier, 2006).

4 Il ruolo specifico che la dopamina riveste in questi processi di dipendenza (per esempio ricompensa, salienza o motivazione stimolante, o apprendimento) suscita alcune controversie. Tuttavia, è probabile che cambiamenti nell'attività della dopamina, risultanti dall'uso di droghe, siano centrali nello sviluppo di comportamenti di tossicodipendenza. Questa trattazione non cercherà di risolvere queste discussioni ma si focalizzerà su aree in cui vi è consenso. Per una discussione completa, si consulti la trattazione e commento del 2007 in *Psychopharmacology* (Berridge, 2007; Robbins e Everitt, 2007), oppure (Kelley e Berridge, 2002).

5 I topi che non possiedono recettori mu non si autosomministrano oppioidi (Becker *et al*., 2000).

6 Gli studi mediante PET hanno mostrato che i recettori oppioidi sono aumentati nelle persone[a]20 che si astengono dalla cocaina (Zubieta et al., 1996), dagli oppioidi (Williams *et al*., 2007) e dall'alcol (Heinz *et al*., 2005).

7 Gli antagonisti della dopamina che bloccano il rilascio di dopamina impediscono gli effetti rinforzanti dell'uso di droga negli animali. Mentre i ratti trattati con antagonisti della dopamina non riescono ad associare gli effetti dell'uso di droghe con il contesto nel quale le droghe sono somministrate (Hyman, 2005).

8 I processi di segnalazione coinvolti nella plasticità sinaptica sono estremamente complessi e possono in qualche modo variare in diverse regioni. Questa ricerca è anche nelle fasi iniziali pertanto vi è un importante incertezza riguardo i dettagli specifici. Si rende necessaria una maggiore ricerca. Di conseguenza, viene fornita soltanto una breve visione d'insieme di questa area di ricerca, focalizzandoci sulle aree in cui vi è consenso. L'LTP NMDAR-dipendente viene trattato per dare ai lettori una maggiore comprensione dei tipi di cambiamenti molecolari e cellulari coinvolti nella plasticità sinaptica. In questa sezione si vuole soltanto far capire al lettore quanto l'uso cronico di droghe che danno dipendenza interferisca con i processi molecolari e cellulari per produrre i comportamenti psicologici caratteristici della dipendenza. Per una trattazione più dettagliata della plasticità sinaptica nella dipendenza consultare (Kauer e Malenka, 2007).

9 Maggiori dettagli sui diversi processi che operano in ciascuna di queste regioni neurali possono essere trovati in White, 1996; Wise, 2004; Robbins, 2002; Everitt e Robbins, 2005.

10 Si pensa che questa sensibilizzazione del sistema di ricompensa dovuta allo stress cronico, alla down-regulazione dei recettori della dopamina e allo sviluppo di anedonia sia coinvolta in alcuni casi di depressione e suggerisce il motivo per cui gli antagonisti della dopamina che mirano a migliorare questo effetto siano efficaci nel trattamento della depressione. Questa discussione va oltre la portata di questa trattazione. Per ulteriori approfondimenti consultare Willner, 1997; Willner, 2005.

11 Ad esempio la catecol-O-metiltransferasi (COMT) e il recettore D2 della dopamina (DRD2).

12 La mielinizzazione dei tratti mesocorticali, un processo cellulare che permette ai neuroni di segnalare velocemente e in modo efficiente; non è completa nel cervello adolescente.

BIBLIOGRAFIA

1. Ball, D. and Collier, D. (2002), 'Substance misuse', in: McGuffin, P., Owen, M. J. and Gottesman, I. I. (eds.), *Psychiatric genetics and genomics*, Oxford University Press, Oxford, pp. 267-302.
2. Ball, D., Pembrey, M. and Stevens, D. (2007), 'Genomics', in: Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M. and Jackson, A. (eds.), *Drugs and the future: Brain science, addiction and society*, Academic Press, London, pp. 89-132.
3. Balfour, D. (2004), 'The neurobiology of tobacco dependence: A preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens [corrected]', *Nicotine and Tobacco Research* Vol. 6, No 6, pp. 899-912.
4. Bechara, A. (2001), 'Neurobiology of decision-making: Risk and reward', *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 6, pp. 205-16.
5. Bechara, A. (2005), 'Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: A neurocognitive perspective', *Nature Neuroscience* 8, pp. 1458-63.
6. Berridge, K. C. and Robinson, T. E. (1998), 'What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience?' *Brain Research Reviews* 28, pp. 309-69.
7. Berke, J. D. and Hyman, S. E. (2000), 'Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory', *Neuron* 25, Issue 3, pp. 515-32.
8. Berke, J. D. (2003), 'Learning and memory mechanisms involved in compulsive drug use and relapse', *Methods in Molecular Medicine* 79, pp. 75-101.
9. Bonson, K. R., Grant, S. J., Contoreggi, C. S. et al. (2002), 'Neural systems and cue-induced cocaine
10. Bjorklund, A. and Dunnett, S. B. (2007), 'Fifty years of dopamine research', *Trends in Neurosciences* 30, pp. 185-87.
11. Brown, S. M., Manuck, S. B., Flory, J. D. and Hariri, A. R. (2006), 'Neural basis of individual differences in impulsivity: Contributions of corticolimbic circuits for behavioral arousal and control', *Emotion* 6, pp. 239-45.
12. Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A. and Di Filippo, M. (2007), 'Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity', *Trends in Neurosciences* 30, Issue 5, pp. 211-19.
13. Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M. et al. (2005), 'Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-*o*-methyltransferase (COMT) gene: Longitudinal evidence of a gene x environment interaction', *Biological Psychiatry* 57, pp. 1117-27.
14. Chen, Y. C., Lu, R. B., Peng, G. S. et al. (1999), 'Alcohol metabolism and cardiovascular response in an alcoholic patient homozygous for the ALDH2*2 variant gene allele', *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* Vol. 23, No 12, pp. 1853-60.
15. Contreras, M., Ceric, F. and Torrealba, F. (2007), 'Inactivation of the interoceptive insula disrupts drug craving and malaise induced by lithium', *Science* Vol. 318, No 5850, pp. 655-58.
16. Craig, A. D. (2002), 'How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body', *Nature Reviews Neuroscience* 3, pp. 655-66.
17. Cunningham, M. G., Bhattacharyya, S. and Benes, F. M. (2002), 'Amygdalo-cortical sprouting continues into early adulthood: Implications for the development of normal and abnormal function during adolescence', *the Journal of Comparative Neurology*, Vol. 453, Issue 2, pp. 116-30.
18. Damasio, A. R. (1999), *The feeling of what happens: Body and emotion in the making of consciousness*, Harcourt Brace, New York.
19. Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A. et al. (2000), 'Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions', *Nature Neuroscience* 3, pp. 1049-56.
20. Di Chiara, G. (1998), 'A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use', *Journal of Psychopharmacology* 12, pp. 54-67.
21. Drevets, W. C., Gautier, C., Price, J. C. et al. (2001), 'Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria', *Biological Psychiatry* Vol. 49, Issue 2, pp. 81-96.
22. Eigsti, I. M., Zayas, V., Mischel, W. et al. (2006), 'Predicting cognitive control from preschool to late adolescence and young adulthood', *Psychological Science* Vol. 17, Issue 6, pp. 478-84.
23. Fillmore, M. T. (2003), 'Drug abuse as a problem of impaired control: Current approaches and findings', *Behavioural and Cognitive Neuroscience Reviews* 2, pp. 179-97.
24. Goldstein, R. Z. and Volkow, N. D. (2002), 'Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex', *American Journal of Psychiatry* 159, pp. 1642-52.
25. Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L. et al. (2004), 'Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood', *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 101, pp. 8174-79.
26. Goldstein, R. Z., Alia-Klein, N., Tomasi, D. et al. (2007), 'Is decreased prefrontal cortical sensitivity to monetary reward associated with impaired motivation and self-control in cocaine addiction?' *American Journal of Psychiatry* 164, pp. 43-51.
27. Goldstein, A. and Kalant, H. (1990), 'Drug policy: Striking the right balance', *Science* 249, pp. 1513-21.
28. Hall, W., Morley, K. L. and Lucke, J. C. (2004a), 'The prediction of disease risk in genomic medicine: Scientific prospects and implications for public policy and ethics', *EMBO Reports* 5, pp. S22-S26.
29. Hester, R. and Garavan, H. (2004), 'Executive dysfunction in cocaine addiction: Evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity', *Journal of Neuroscience* 24, pp. 11017-22.
30. Hawkins, J. D., Catalano, R. F. and Miller, J. Y. (1992), 'Risk and protective factors for alcohol and other drug problems in adolescence and early adulthood: Implications for substance abuse prevention', *Psychological Bulletin* 112, pp. 64-105.
31. Hyman, S. E. (2005), 'Addiction: A disease of learning and memory', *American Journal of Psychiatry* 162, pp. 1414-22.
32. Hyman, S. E., Malenka, R. C. and Nestler, E. J. (2006), 'Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory', *Annual Review of Neuroscience* 29, pp. 565-98
33. Hutcheson, D. M., Everitt, B. J., Robbins, T. W. and Dickinson, A. (2001), 'The role of withdrawal in heroin addiction: Enhances reward or promotes avoidance?' *Nature Neuroscience* 4, pp. 943-47.
34. Khoury, M. J., McCabe, L. L. and McCabe, E. R. B. (2003), 'Genomic medicine — population screening in the age of genomic medicine', *New England Journal of Medicine* 348, pp. 50-58.

35. Goldman, D., Oroszi, G. and Ducci, F. (2005), 'The genetics of addictions: Uncovering the genes', *Nature Reviews Genetics* 6, pp. 521-32.
36. Goodman, A. (2008), 'Neurobiology of addiction: An integrative review' *Biochemical Pharmacology* Vol. 75, Issue 1, pp. 266-322.
37. Iversen, S. and Iversen, L. (2007), 'Dopamine: 50 years in perspective', *Trends in Neurosciences* 30, pp. 188-93.
38. Kelley, A. E. (2004), 'Memory and addiction: Shared neural circuitry and molecular mechanisms', *Neuron* 44, pp. 161-79.
39. Kilts, C. D., Schweitzer, J. B., Quinn, C. K. et al. (2001), 'Neural activity related to drug craving in
40. Koob, G. F. (1999), 'Stress, corticotropin-releasing factor, and drug addiction'. *Neuropeptides: Structure and function in biology and behavior*, New York Academy of Sciences, New York, pp. 27-45.
41. Laruelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C. H. et al. (1995), 'Spect imaging of striatal dopamine release after amphetamine challenge', *Journal of Nuclear Medicine* Vol. 36, No 7, pp. 1182-90.
42. Koob, G. F. and Le Moal, M. (2005), 'Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction', *Nature Neuroscience* 8, pp. 1442-44
43. Kauer, J. and Malenka, R. C. (2007), 'Synaptic plasticity and addiction', *Nature Reviews Neuroscience* 8, pp. 844-58.
44. Kelley, A. E. and Berridge, K. C. (2002), 'The neuroscience of natural rewards: Relevance to addictive drugs', *Journal of Neuroscience* 22, pp. 3306-11.
45. Khoury, M. J., Yang, Q. H., Gwinn, M., Little, J. L. and Flanders, W. D. (2004), 'An epidemiologic assessment of genomic profiling for measuring susceptibility to common diseases and targeting interventions', *Genetics in Medicine* 6, pp. 38-47.
46. Khantzian, E. J. (1985), 'The self-medication hypothesis of addictive disorders: Focus on heroin and cocaine dependence', *American Journal of Psychiatry* 142, pp. 1259-64.
47. Koechlin, E. and Hyafil, A. (2007), 'Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making', *Science* 318, pp. 594-98.
48. Koob, G. F. and Bloom, F. E. (1988), 'Cellular and molecular mechanisms of drug dependence', *Science* Vol. 242, No 4879, pp. 715-23.
49. Koob, G. F. and Le Moal, M. (1997), 'Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation', *Science* Vol. 278, No 5335, pp. 52-58.
50. Lerman, C. and Berrettini, W. (2003), 'Elucidating the role of genetic factors in smoking behavior and nicotine dependence', *American Journal of Medical Genetics* 118, pp. 48-54.
51. Lynskey, M. and Hall, W. (2001), 'Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders: Is there a causal link? ' *Addiction* 96, pp. 815-22.
52. Marinelli, M. and Piazza, P. V. (2002), 'Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs', *European Journal of Neuroscience* Vol. 16, No 3, pp. 387-94.
53. Merikangas, K. R., Stolar, M., Stevens, D. E. et al. (1998), 'Familial transmission of substance use disorders', *Archives of General Psychiatry* 55, pp. 973-79.
54. Morgan, D., Grant, K. A., Gage, H. D. et al. (2002), 'Social dominance in monkeys: Dopamine D-2 receptors and cocaine self-administration', *Nature Neuroscience* 5, pp. 169-74.
55. Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H. and Bechara, A. (2007), 'Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking', *Science* Vol. 315, No 5811, pp. 531-34.
56. Nestler, E. J., Berhow, M. T. and Brodkin, E. S. (1996), 'Molecular mechanisms of drug addiction: Adaptations in signal transduction pathways', *Molecular Psychiatry* 1, pp. 190-99.
57. Nestler, E. J. (2000), 'Genes and addiction', *Nature Genetics* 26, pp. 277-81.
58. Nisell, M., Nomikos, G. G. and Svensson, T. H. (1994), 'Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area', *Synapse* 16, pp. 36-44.
59. O'Brien, C. P., Childress, A. R., Ehrman, R. and Robbins, S. J. (1998), 'Conditioning factors in drug abuse: Can they explain compulsion?' *Journal of Psychopharmacology* 12, pp. 15-22.
60. Paulus, M. P. (2007), 'Decision-making dysfunctions in psychiatry altered homeostatic processing?' *Science* Vol. 318, Issue 5850, pp. 602-06.
61. Rhee, S. H., Hewitt, J. K., Young, S. E. et al. (2003), 'Genetic and environmental influences on substance initiation, use, and problem use in adolescents', *Archives of General Psychiatry* 60, pp. 1256-64.
62. Risinger, R. C., Salmeron, B. J., Ross, T. J. et al. (2005), 'Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using bold fMRI', *Neuroimage* 26, pp. 1097-108.
63. Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (1999), 'Drug addiction: Bad habits add up', *Nature* 398, pp. 567-70.
64. Roesch, M. R. and Olson, C. R. (2004), 'Neuronal activity related to reward value and motivation in primate frontal cortex', *Science* 304, No 5668, pp. 307-10.
65. Rolls, E. T. (2004), 'The functions of the orbitofrontal cortex', *Brain and Cognition* 55, pp. 11-29.
66. Robinson, T. E. and Berridge, K. C. (2000), 'The psychology and neurobiology of addiction: An incentive-sensitization view', *Addiction* 95 Suppl 2, pp. S91-117.
67. Sanfey, A. G. (2007), 'Social decision-making: Insights from game theory and neuroscience', *Science* Vol. 318, No 5850, pp. 598-602.
68. Sowell, E. R., Thompson, P. M. and Toga, A. W. (2004), 'Mapping changes in the human cortex throughout the span of life', *Neuroscientist* Vol. 10, No 4, pp. 372-92.
69. Stamford, J. A., Kruk, Z. L. and Millar, J. (1991), 'Differential effects of dopamine agonists upon stimulated limbic and striatal dopamine release: In vivo voltammetric data', *British Journal of Pharmacology* 102, pp. 45-50.
70. Stern, P. (2007), 'Decisions, decisions', *Science* 318, p. 593.
71. Thomasson, H. R., Edenberg, H. J., Crabb, D. W. et al. (1991), 'Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men', *American Journal of Human Genetics* 48, pp. 677-81.
72. Weiss, F., Maldonado-Vlaar, C. S., Parsons, L. H. et al. (2000), 'Control of cocaine-seeking behavior by drug-associated stimuli in rats: Effects on recovery of extinguished operant-responding and extracellular dopamine levels in amygdala and nucleus accumbens', *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 97, pp. 4321-26.
73. Yücel, M. and Lubman, D. I. (2007), 'Neurocognitive and neuroimaging evidence of behavioural dysregulation in human drug addiction: Implications for diagnosis, treatment and prevention', *Drug and Alcohol Review* Vol. 26, No 1, pp. 33-39.
74. Uhl, G. R. and Grow, R. W. (2004), 'The burden of complex genetics in brain disorders', *Archives of General Psychiatry* 61, pp. 223-29.

75. Uhl, G. R., Li, M. D., Gelertner, J., Berrettini, W. and Pollock, J. (2004), 'Molecular genetics of addiction vulnerability and treatment responses', *Neuropsychopharmacology* 29, pp. S26-S26.
76. Volkow, N. D., Fowler, J. S. and Wang, G. J. (2003), 'The addicted human brain: Insights from imaging studies', *Journal of Clinical Investigation* Vol. 111, pp. 1444-51.
77. Schultz, W., Dayan, P. and Montague, P. R. (1997), 'A neural substrate of prediction and reward', *Science* Vol. 275, No 5306, pp. 1593-99.
78. Schultz, W. (2006), 'Behavioral theories and the neurophysiology of reward', *Annual Review of Psychology* 57, pp. 87-115.
79. Tyndale, R. F. (2003), 'Genetics of alcohol and tobacco use in humans', *Annals of Medicine* Vol. 35, No 2, pp. 94-121.
80. Tiffany, S. T. (1990), 'A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: Role of automatic and nonautomatic processes', *Psychological Review* Vol. 97, No 2, pp. 147-68.
81. Volkow, N. D. and Li, T. K. (2004), 'Drug addiction: The neurobiology of behaviour gone awry', *Nature Reviews Neuroscience* 5, pp. 963-70.
82. Volkow, N. D. and Fowler, J. S. (2000), 'Addiction, a disease of compulsion and drive: Involvement of the orbitofrontal cortex', *Cerebral Cortex* 10, pp. 318-25.
83. Wise, R. A. and Bozarth, M. A. (1987), 'A psychomotor stimulant theory of addiction', *Psychological Review* 94, pp. 469-92.
84. Volkow, N. D., Fowler, J. S. and Wang, G. J. (2004a), 'The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies', *Neuropharmacology* Vol. 47, Supplement 1, pp. 3-13.
85. Volkow, N. D. and Li, T. K. (2005), 'Drugs and alcohol: Treating and preventing abuse, addiction and their medical consequences', *Pharmacology and Therapeutics* 108, pp. 3-17.

Ruolo della plasticità sinaptica nei neuroni dopaminergici nello sviluppo dei comportamenti di dipendenza da cocaina

Antonello Bonci [1]

[1] Ernest Gallo Clinic and Research Center, Department of Neurology, University of California, San Francisco, California 94110, USA

I neuroni dopaminergici dell'area ventrale tegmentale (VTA) (Fig. 1) e le loro proiezioni diffuse alle aree quali il nucleo accumbens, la corteccia prefrontale e l'amigdala, sono fondamentali nello sviluppo ed espressione delle riposte acute e croniche alle droghe di abuso. (Fig. 3)

Nel 2001, il mio laboratorio è stato il primo a dimostrare che la cocaina produce una forma di plasticità sinaptica chiamata LTP (long-term potentiation, o potenziamento a lungo termine) delle sinapsi eccitatorie della VTA. La LTP è la forma di memoria cellulare più studiata in assoluto dagli scienziati mondiali, perché è ritenuta il meccanismo cellulare fondamentale alla base dei processi di apprendimento. Tuttavia, un legame diretto tra la LTP e le droghe di abuso era stato proposto a livello di ipotesi, ma mai dimostrato. I nostri studi dimostrano che le droghe di abuso come la cocaina possano sfruttare gli stessi meccanismi cellulari che sono alla base dei normali processi di memoria ed apprendimento, e che attraverso tali meccanismi possono lasciare una traccia mnesica forse indelebile nelle regioni del cervello che determinano i comportamenti di dipendenza. (Fig. 2)

Un ruolo importantissimo nella formazione di queste memorie cellulari e dei comportamenti di dipendenza è svolto dall'ipotalamo laterale (LH), il quale rappresenta l'input principale per i neuroni dopaminergici della VTA. Tra i peptidi ipotalamici, le orexine rivestono un ruolo speciale, in quanto svolgono funzioni di aumento dello stato di allerta, dell'alimentazione e dei comportamenti motivazionali. Ci sono due orexine conosciute, A e B, le cui azioni sono mediate da due recettori chiamati orexina receptor type 1 (OXR1) e type 2 (OXR2); OXR1 mostra un'alta affinità per orexina A, mentre OXR2 mostra uguale affinità per i due ligandi. (Fig. 3)

In breve, i nostri risultati mostrano che l'applicazione in vitro di orexina A induce un potenziamento acuto della trasmissione mediata dai recettori NMDA, il quale porta

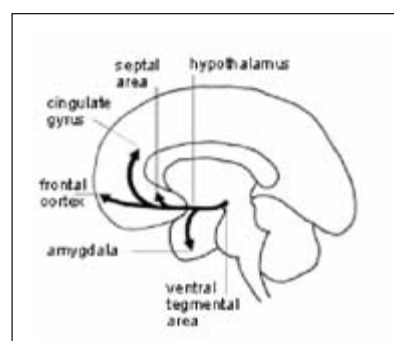



Figura 1.
Area ventrale tegmentale del mesencefalo

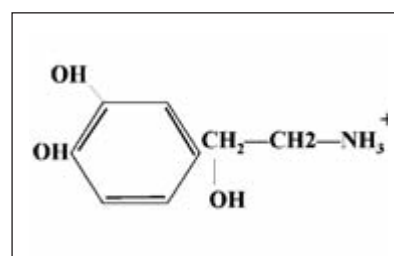



Figura 2.
La molecola di dopamina

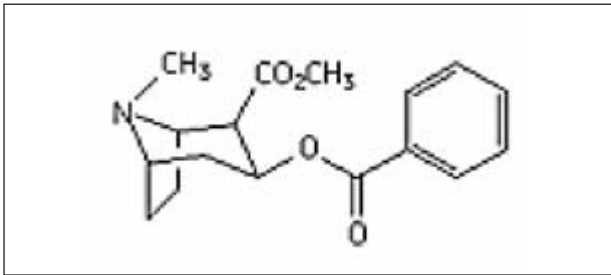



Figura 3.
La molecola della cocaina.

dopo poche ore alla produzione di LTP. Inoltre, la somministrazione in vivo dell'antagonista dell'orexina A blocca la sensibilizzazione locomotoria alla cocaina e la LTP prodotta dalla cocaina. Questi risultati dimostrano il ruolo fondamentale della orexina A nella VTA nella induzione della plasticità neuronale, o LTP, prodotta dalla cocaina e nella produzione della sensibilizzazione locomotoria alla cocaina. Infine, questi studi sottolineano la necessità di sviluppare nuovi antagonisti dell'orexina A, per le loro potenzialità terapeutiche di inibitori dei comportamenti di dipendenza alla cocaina.

BIBLIOGRAFIA

1. M. Ungless, J. L. Whistler, R. C. Malenka and A. Bonci. Single cocaine exposure *in vivo* induces long-term potentiation in dopamine neurons. Nature, 2001, 411(6837):583-7.
2. M. Thomas, C. Beurrier, A. Bonci, and R. Malenka. Long-term depression in the nucleus accumbens: a neural correlate of behavioral sensitization to cocaine. Nature Neurosci., 2001, 4(12) 1217-23.
3. M. Melis, R.Camarini, M. Ungless, and A. Bonci. Long-Lasting Potentiation of GABAergic Synapses in Dopamine Neurons After a Single in vivo Ethanol Exposure. J. Neurosci., 2002, 22(6):2074-82.
4. D. Saal, Y. Dong, A. Bonci and R. C. Malenka. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. Neuron, 2003, 37(4):577-82.
5. A. Bonci, G. Bernardi, P. Grillner and N. B. Mercuri. The dopaminergic neuron: Maestro or simple musician in the orchestra of addiction? Trends Pharmacol. Sci., 2003, 24(4):172-7.
6. M. Ungless, V. Singh, T. Crowder, R. Yaka, D. Ron and A. Bonci. Corticotropin-releasing factor (CRF) requires CRF-binding protein to potentiate NMDA receptors via CRF receptor 2. Neuron, 2003, 39(3):401-7 *(highlighted as a Preview in Neuron)*.
7. S.L. Borgland, R.C. Malenka and A. Bonci. Acute and chronic cocaine-induced potentiation of synaptic strength in the VTA: electrophysiological and behavioral correlates in individual adolescent rats. J. Neurosci., 2004, 24(34): 7482-7490.
8. Y. Dong, D. Saal, M. Thomas, A. Bonci, T. Robinson and R.C. Malenka. Cocaine-induced potentiation of synaptic strength in dopamine neurons: behavioral correlates in GluRA(-/-) mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101(39):14282-7.
9. S. Jones and A. Bonci. Synaptic plasticity and drug addiction. Curr. Opin. Pharmacol., 2005, 5(1):20-5.
10. S. Borgland, S. Taha, H.L. Fields and A Bonci. Orexin A is critical for plasticity and behavioral sensitization to cocaine. Neuron, 2006, 49(4):589-601 *(highlighted as a Preview in Neuron)*.
11. M. Martin, B. T. Chen, F. W. Hopf, M. S. Bowers and A. Bonci. Cocaine self-administration selectively abolishes LTD in the core of the nucleus accumbens. Nature Neurosci., 2006, 9(7):868-9.
12. B. Schilström, R. Yaka, E. Argilli, N. Suvarna, M. Carman, V. Singh, W. S. Mailliard, D. Ron and A. Bonci. Cocaine enhances NMDA receptor-mediated currents in midbrain dopamine cells via redistribution of NMDA receptors. J. Neurosci., 2006, 26(33):8549-58.

Il craving nell'alcol-dipendenza: meccanismi fisiopatologici e trattamento

Giovanni Addolorato [1]
Anna Ferrulli [1]
Lorenzo Leggio [2]
Marco Diana [3]

[1] Istituto di Medicina Interna, Università Cattolica di Roma
[2] Center for Alcohol and Addiction Studies, Brown University, Providence, RI, USA
[3] Laboratorio di Neuroscienze Cognitive "G. Minardi", Dipartimento Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Sassari.

INTRODUZIONE

L'alcolismo può essere considerato una malattia cronica ad eziologia multifattoriale in cui sono coinvolte numerose componenti genetiche, organiche, psicologiche ed ambientali. Tra queste componenti, il "craving" svolge un ruolo rilevante nel fenomeno della ricaduta e nel mantenimento della condizione di abuso alcolico e/o alcol-dipendenza.

Il termine craving è definito dal Dizionario di Oxford come "un desiderio molto forte" (a strong desire). Per craving, o appetizione patologica, si intende il desiderio irrefrenabile di assumere una sostanza, desiderio che, se non soddisfatto, provoca sofferenza fisica e psichica, accompagnata da astenia, anoressia, ansia e insonnia, aumento dell'aggressività, depressione.

Più di un secolo fa il Manuale Merk raccomandava l'uso della cocaina per rimuovere il *craving* per l'alcol (Merk's Manual, 1899), individuando nella cocaina un sostituto dell'alcol da assumere qualora il *craving* si fosse presentato. Successivamente il termine craving è stato usato in riferimento a un desiderio molto forte verso gli oppiacei che si manifestava in corso di sindrome d'astinenza in soggetti opioido-dipendenti (Wikler, 1948). In seguito il termine craving è stato impiegato anche nelle altre dipendenze e progressivamente sono state elaborate varie definizioni anche diverse tra di loro, tanto che nel 1955 la World Health Organization (WHO) ha distinto il *non-symbolic craving*, correlato all'astinenza, e il *symbolic craving*, associato alla perdita di controllo e al fenomeno del relapse (WHO, 1955).

Sino ad alcuni anni fa il craving era erroneamente considerato un sintomo della sindrome di astinenza; in realtà si è visto che la "compulsione" che caratterizza l'alcolismo, può comparire dopo anni di astinenza e viene tipicamente scatenata dalla prima assunzione della sostanza ("the first drink") o comunque da situazioni associate all'uso di alcol; recentemente il suo ruolo è stato notevolmente valorizzato nella patogenesi della dipendenza da alcol e delle frequenti "ricadute" del soggetto alcol-dipendente (Cibin 1993).

FISIOPATOLOGIA DEL CRAVING

Teorie biochimico-recettoriali

Il sistema dopaminergico sembra avere un ruolo fondamentale nei meccanismi che stanno alla base dell'*intake* di alcol e del craving. Il sistema neurocerebrale "a ricompensa" dopaminergico mesolimbocorticale, che fisiologicamente media il "piacere" (area della gratificazione) sarebbe attivato da stimoli fisiologici (come il cibo, il sonno, l'attività sessuale) o non fisiologici come comportamenti ad alta carica emotiva (il gioco d'azzardo, l'assunzione di cibo seguita da vomito come nella bulimia) o l'assunzione di sostanze psicoattive (alcol, oppioidi, benzodiazepine, cannabinoidi, ecc.). Tutte le sostanze d'abuso aumentano i livelli di dopamina a livello del nucleo accumbens, che è

stato infatti definito il "centro di ricompensa" del sistema nervoso (Anton et al, 2001; Koob, 1992).

Secondo la teoria della "gratificazione a cascata" ideata da Blum e Coll (2000), questi stimoli determinerebbero il rilascio di serotonina a livello ipotalamico; tale neurotrasmettitore causa un'attivazione indiretta dei recettori degli oppioidi determinando il rilascio delle encefaline nella regione tegmentale ventrale A10 che proietta terminazioni dopaminergiche al sistema limbico (nucleo accumbens, amigdala, tubercolo olfattorio), all'ippocampo, alla corteccia prefrontale (Blum et al, 2000). Le encefaline inibiscono il rilascio di acido Gamma-amino-butirrico (GABA) da parte della "substantia nigra". La riduzione della concentrazione di GABA e della sua interazione con i recettori per il GABA (in particolare $GABA_B$) determina una variazione dei livelli di dopamina, che, attraverso il recettore D2, svolge un ruolo chiave nel meccanismo della gratificazione. I neurotrasmettitori coinvolti in tale sistema comprendono: serotonina, noradrenalina, GABA, encefaline ed i loro recettori nonché gli enzimi di regolazione; sono inoltre coinvolti altri agenti non ancora bene identificati. Secondo la teoria "della gratificazione a cascata", gli stimoli fisiologici prima citati, determinano il rilascio di serotonina a livello ipotalamico; tale neuromediatore causa un'attivazione indiretta dei recettori degli oppiodi, situati in gran parte nell'ipotalamo, determinando il rilascio delle encefaline nella regione tegmentale ventrale A10. Le encefaline inibiscono il rilascio di GABA da parte della "substantia nigra". Il GABA agisce normalmente attraverso 2 tipi diversi di recettori, A e B. La stimolazione del recettore B determina l'inibizione del rilascio di dopamina a livello della regione tegmentale ventrale per azione sul nucleo accumbens; quindi l'inibizione del rilascio di GABA da parte delle encefaline si traduce in un aumento del rilascio di dopamina. La dopamina, a sua volta, si lega a 2 diversi recettori (D1 e D2); il legame della dopamina con il recettore D2 rappresenta un punto chiave nel meccanismo della gratificazione ed è stato dimostrato che basse dosi di etanolo, riducendo la produzione di GABA, determinano un aumento della disponibilità di dopamina a livello di tali aree cerebrali (Mereu & Gessa, 1985). Una via alternativa coinvolge la stimolazione del recettore A, a livello dell'ippocampo, altra area primaria della gratificazione; tale "attivazione" riduce il "desiderio eccessivo" per l'alcol tramite il rilascio di noradrenalina a livello della regione A6 del "locus ceruleus" da cui si dipartono fibre dirette ad un gruppo di cellule denominate CAx e coinvolte verosimilmente nei meccanismi della gratificazione (Daoust et al, 1987a, Daoust et al, 1987b). Fra gli agenti in grado di inibire il GABA a questo livello, di particolare importanza appaiono le tetraidroisochinoline (TIQ), soprattutto le beta-carboline (Trachtenberg & Blum, 1987); si tratta di sostanze che derivano dall'acetaldeide e che, se iniettate nell'ippocampo di ratto, sono in grado di aumentare significativamente il consumo alcolico; altra sostanza GABA-inibitrice è un neuropeptide che agisce sui recettori per le benzodiazepine, chiamato "inibitore del legame del diazepam" (DBI). Se queste due sostanze sono presenti in concentrazione elevata a livello dell'ippocampo, si riducono i livelli di noradrenalina per inibizione del GABA e aumenta il desiderio di assumere alcol. Al contrario, se aumentano i livelli di GABA, possono essere stimolati i recettori per le benzodiazepine (anti-ansia), determinando una riduzione del consumo alcolico. Nella teoria di Blum et al., in definitiva, questo meccanismo "a cascata", genera una sensazione di benessere, come effetto specifico a livello delle aree cerebrali della gratificazione; se un deficit o uno squilibrio interrompe o distorce tale sistema, il risultato finale è rappresentato dalla trasformazione di tale sensazione in una percezione di ansia o angoscia e in uno smodato desiderio di assumere una sostanza in grado di alleviare tali spiacevoli sensazioni.

Korpi e collaboratori, ad esempio, utilizzando linee genetiche selezionate di ratti incrociati, hanno messo in evidenza che il numero dei recettori D2 della dopamina era significativamente minore nei ratti alcol-preferenti rispetto ai controlli (Korpi et al, 1987). Utilizzando DNA proveniente da cervelli autoptici di soggetti alcolisti e di soggetti non alcolisti, in "cieco", Blum e collaboratori hanno evidenziato, nel 72% dei primi, la presenza di una banda 6.6 KB, definita allele A1, e un dimorfismo della banda 3.7 KB, definita allele A2, del gene dei recettori D2 della dopamina; inoltre, gli Autori hanno evidenziato che i soggetti che esprimono l'allele A1 hanno circa il 30% in meno dei recettori D2 della dopamina (Blum, et al, 1990). Ciò potrebbe suggerire che soggetti nati con un difetto di tali recettori non sono in grado di rispondere normalmente al rilascio di dopamina e potrebbero essere inclini a cercare di aumentarne l'attività assumendo sostanze, ad esempio alcol, che ne stimolano il rilascio. Tale ipotesi potrebbe spiegare, almeno in parte, l'*alcolismo "genetico-familiare"* osservato in studi effettuati a partire dalla metà degli anni '70, su figli di madri o padri alcolisti e adottati da genitori non alcolisti; in tali soggetti si evidenziava un rischio rispettivamente 2 o 3 volte maggiore di sviluppare l'alcolismo rispetto a figli di genitori non alcolisti (Goodwin, 1985). Tali studi hanno condotto all'inquadramento di almeno 2 distinti tipi di predisposizione genetica all'alcolismo: *tipo I o alcolismo limitato all'ambiente* (il più comune, si manifesta sia nei maschi che nelle donne per effetto sia di fattori genetici che di influenze ambientali) e *tipo II o alcolismo limitato al sesso maschile* (forma più grave, determinata geneticamente, si manifesta solo nei maschi, con una frequenza 9 volte maggiore nei figli di genitori alcolisti, indipendentemente dal tipo di ambiente esistente dopo la loro adozione) (Irwin et al, 1990). In definitiva quindi, in alcuni soggetti, a rischio di sviluppare una dipendenza da sostanze psicotrope, il sistema "a ricompensa" potrebbe non essere completamente attivo, o per anomalie genetiche o a seguito di condizioni patologiche (stress emotivi, psicopatologie, ecc.). In tali soggetti, il craving deriverebbe da

una "disregolazione" di tale sistema neurocerebrale e, in tale visione, fattori diversi potrebbero contribuire allo sviluppo di quadri di automantenimento del desiderio compulsivo. Il soggetto tenderà a ripetere l'assunzione se la sostanza risulta in grado di lenire un "disagio" psicologico quotidiano o aiuta la soluzione di problemi personali o sociali e, dopo un tempo variabile (dipendente dalle caratteristiche psico-fisiche del soggetto e dalle caratteristiche farmacologiche della sostanza), si instaurerà un circuito di auto-mantenimento in cui l'assunzione non è più una scelta o un piacere, ma una necessità.

Il craving per l'alcol rappresenta una componente importante nel meccanismo biologico alla base della ricaduta e studi sia preclinici che clinici mostrano che esiste una stretta correlazione tra il consumo di alcol ed il sistema dopaminergico e che la gratificazione è mediata dall'attivazione dei recettori D1 e D2 (Hertling et al, 2001; Walter et al, 2001). Per cui, l'approccio terapeutico volto a prevenire o trattare la ricaduta, è fondamentale e deve essere mirato sulla base della patologia psichiatrica primitiva e delle disabilità alcol-correlate (Hertling et al, 2001).

Successivamente sono state elaborate altre teorie, spesso molto diverse o addirittura contrastanti tra loro. In particolar modo è stata messa in discussione non solo la presenza di una componente genetica nell'alcolismo ma addirittura l'esistenza stessa del craving. Tuttavia in alcuni casi anche nell'ambito di tali linee di ricerca (e di "pensiero") emerge la possibilità che vi siano soggetti particolarmente "predisposti" in cui il craving rappresenta una caratteristica specifica. In particolare, secondo Litt e collaboratori (Litt et al, 2000), in generale esiste solo una modesta correlazione tra il craving ("urge to drink") e l'effettiva assunzione di alcol da parte del soggetto. Tuttavia secondo tali autori il craving può essere un fenomeno saliente e di notevole importanza ma solo in soggetti predisposti, in particolare in soggetti alcol dipendenti affetti da disturbi del tono dell'umore quali depressione e ansia, che sarebbero alleviati dagli effetti stimolanti "di rinforzo positivo" dell'alcol.

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosissimi studi sui meccanismi alla base del fenomeno del craving. In particolare, dati interessanti sono emersi da studi sulla sensibilità del recettore dopaminergico in pazienti alcol dipendenti. Infatti, l'iniezione sottocute di apomorfina (APO), agonista selettivo del recettore dopaminergico che agisce sui siti di legame D1 e D2 sia a livello pre- che post-sinaptico, comporta un aumento dei livelli plasmatici dell'ormone della crescita (GH) (Di Chiara & Gessa, 1978). Numerosi studi hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa nei livelli plasmatici di GH APO-indotto tra soggetti alcolisti e controlli sani (Wiesbeck et al, 1995). Tale caratteristica, presente negli alcolisti anche dopo mesi e anni di astinenza (Balldin et al, 1993), è espressione di una ridotta sensibilità del recettore dopaminergico e potrebbe essere uno dei meccanismi alla base del craving e della ricaduta (Balldin et al, 1993).

Un contributo molto importante nella definizione e nella fisiopatologia del craving è stato dato da Raymond Anton. Secondo Anton il craving rappresenta uno *status* del sistema nervoso conseguente ad anni di abuso alcolico, che altera la normale volontà dell'individuo e lo costringe ad assumere sostanze alcoliche nonostante la consapevolezza del danno che reca a se stesso e a chi gli sta accanto (Anton, 1999). In particolar modo secondo Anton (2001) meccanismi neurobiochimici diversi sottendono profili diversi di craving. Nel meccanismo del craving durante l'astinenza potrebbero essere implicati i meccanismi GABAergici e glutaminergici, mentre nel craving correlato alla memoria degli effetti di ricompensa dell'alcol potrebbero essere implicati i meccanismi dopaminergici, glutaminergici e opioidi. Il craving indotto da situazioni di stress potrebbe essere mediato dai meccanismi serotoninergici, che agirebbero insieme agli altri meccanismi detti prima.

Queste considerazioni sono fondamentali per comprendere i meccanismi che stanno alla base del craving, sia come causa dell'abuso cronico di alcol e dei fenomeni di ricaduta, sia per le conseguenze sul possibile impiego di un trattamento farmacologico.

Gli studi condotti evidenziano che alla base del craving vi sono meccanismi molto complessi, solo in parte conosciuti e che comunque non si escludono tra di loro. A tal proposito un'analisi molto complessa è stata condotta da Verheul e collaboratori (Verheul et al, 1999) che hanno elaborato un modello psicobiologico in cui vengono distinti tre tipi di craving che sottendono meccanismi neurobiochimici, comportamenti e anche approcci terapeutici diversi. In particolare, nel modello di Verheul distinguiamo:

1. *Reward craving* o desiderio per la "ricompensa". Alla base vi è una disregolazione dopaminergica/opioidergica (deficit di opioidi/endorfina, ipersensibilità agli effetti gratificanti dell'alcol) o un tratto caratteriale caratterizzato dalla ricerca della "ricompensa" (edonismo, ecc.) o una combinazione di questi due fattori. La caratteristica fondamentale del *reward craving* è pertanto il bisogno di avvertire l'effetto di rinforzo positivo dell'alcol ("*need for reward")*; i sintomi correlati sono rappresentati dalla ricerca spontanea di alcol e l'incapacità di astenersi dal bere. Si tratta di soggetti con sviluppo precoce di alcolismo ("*early onset")* e con familiarità per alcolismo.
2. *Relief craving* o desiderio di ridurre la tensione. Alla base vi è una disregolazione GABAergica/glutaminergica (disregolazione del sistema glutamatergico con ipereccitabilità neuronale, ipersensibilità agli effetti sedativi e ansiolitici dell'alcol o un tratto caratteriale caratterizzato da una maggiore reattività allo stress o una combinazione di entrambi i fattori). La caratteristica fondamentale del *relief craving* di questi soggetti, in genere con sviluppo tardivo dell'alcolismo (*late onset),* è pertanto il bisogno della sensazione di

sollievo ("*need for relief")*; i sintomi correlati sono rappresentati da sintomi astinenziali.

3. *Obsessive craving* che può essere definito come una perdita di controllo secondaria al pensiero ossessivo dell'assunzione di alcol. Alla base vi è una disregolazione serotoninergica (deficit di serotonina) o un tratto caratteriale caratterizzato dalla disinibizione o una combinazione di questi due fattori. La caratteristica fondamentale dell'*obsessive craving* di questi soggetti è pertanto la perdita di controllo; i sintomi correlati sono rappresentati da compulsione per l'alcol e sintomi correlati al danno organico da etanolo.

Il modello di Verheul ha delle importanti implicazioni terapeutiche; in particolare, nella scelta dei farmaci di possibile utilizzo come terapia anti-craving: il naltrexone e l'acido gamma-idrossibutirrico (GHB) potrebbero essere più specifici per il trattamento del *reward craving*; acamprosato, GHB e baclofen per il *relief craving*; inibitori del reuptake della serotonina (SSRI), baclofen, topiramato e ondansetron per l'*obsessive craving* (Addolorato et al, 2005).

L'importanza del sistema glutaminergico nei meccanismi che sono alla base del craving è stata evidenziata recentemente anche da Spanagel (2003). Secondo Spanagel vi sono almeno due meccanismi: uno coinvolge il sistema degli opioidi e il sistema dopaminergico mesolimbico ed è implicato nella patogenesi del craving e dei fenomeni di "ricaduta" dovuti all'aumento del tono dell'umore e agli effetti di rinforzo positivo secondari all'assunzione di alcol; l'altro meccanismo coinvolge il sistema glutaminergico, e in particolar modo i recettori NMDA, ed è implicato nella patogenesi del craving e dei fenomeni di "ricaduta" dovuti a stati motivazionali negativi quali l'astinenza e lo stress. Tale ipotesi ha trovato, come vedremo successivamente, un'applicazione pratica e delle conferme nell'uso dell'acamprosato come farmaco anticraving e anti-relapse (Whitworth et al, 1996).

Nell'ambito dei meccanismi neurobiochimici che sottendono alla genesi del craving, la serotonina riveste un ruolo di rilievo. Numerosi studi hanno evidenziato la presenza di una disfunzione del sistema serotoninergico nei pazienti alcolisti In particolare sono stati condotti studi sui livelli cerebrospinali dell'acido 5-idrossiindol-3-acetico (5-HIAA), il principale metabolita della serotonina; sui livelli piastrinici di monoamminossidasi; sui rapporti plasmatici del triptofano (precursore della serotonina) con aminoacidi che competono con il triptofano; su agonisti serotoninergici come la clorofenilpiperazina, agonista parziale postsinaptico della serotonina (Verheul et al, 1999). In particolare sempre maggiori evidenze suggeriscono che il sistema serotoninergico giochi un ruolo centrale nella regolazione del controllo dell'impulso; inoltre si può supporre che il deficit della serotonina potrebbe contribuire alla perdita di controllo sull'assunzione di sostanze, il che rappresenta un fattore fondamentale nel "comportamento dipendente".

Teorie fenomenologiche

Si tratta di modelli essenzialmente descrittivi, spesso basati sulle somiglianze sintomatiche tra l'*addiction* e il disturbo ossessivo-compulsivo (Modell et al, 1992). A tale somiglianza corrisponderebbe anche il coinvolgimento dei medesimi circuiti neuronali, tale da ipotizzare un'origine comune dei due disturbi. Tuttavia questi modelli sono stati messi in discussione (Drummond, 2001) in quanto rappresenterebbero un approccio semplicistico e criticabile, data la necessità della presenza del craving per porre diagnosi di dipendenza.

Teorie del condizionamento

Il primo ad elaborare una di queste teorie fu Wikler (1948) il quale ipotizzò che determinati stimoli condizionanti ("*cues")* potessero indurre risposte condizionate tali da simulare una sindrome astinenziale dalla sostanza. Tale sindrome astinenziale condizionata porterebbe alla ricaduta, in quanto indurrebbe la riassunzione della sostanza al fine di alleviare i sintomi astinenziali. Tale modello è stato ripreso nel 1990 da Drummond e coll. (1990), i quali hanno usato "cues" quali l'immagine e l'odore di bevande alcoliche. Monitorando i livelli di alcolemia e i sintomi astinenziali, hanno osservato che in seguito all'interruzione dell'assunzione di bevande alcoliche e dopo l'esposizione ad uno stimolo condizionante, si verificava una risposta astinenziale condizionata simile a quella da alcol. Secondo Drummond, il craving fa parte della sindrome d'astinenza e nel modello studiato, il craving condizionato fa parte della risposta astinenziale condizionata. Pertanto, secondo Drummond (Drummond, 2000) è fondamentale distinguere il craving come risposta a stimoli condizionanti, dal craving facente parte di una sindrome astinenziale non condizionata. Inoltre, se da una parte le due forme di craving sono simili, correlate e spesso coesistenti, dall'altra parte, secondo Drummond, il craving associato a stimoli condizionanti è maggiormente predittivo di ricaduta rispetto al craving facente parte di una sindrome astinenziale (Drummond, 2000).

Drummond e coll. (1995) hanno inoltre elaborato un vero e proprio modello in cui la reattività connessa allo stimolo condizionante ("cue-reactivity") può essere autonomica (es. aumento di parametri quali salivazione, frequenza cardiaca), cognitiva-simbolica (es. craving soggettivo) o comportamentale (es. ricerca della sostanza). In tale modello, il craving associato a stimoli condizionanti non è una componente strettamente necessaria nel comportamento di ricerca della sostanza o nella ricaduta. L'applicazione del paradigma della "cue-reactivity" in questo ambito comporta una visione non più unitaria del craving e l'impossibilità di misurarlo mediante questionari autosomministrati.

Inoltre il craving potrebbe riflettere un conflitto tra la motivazione a bere e la consapevolezza del danno (Monti

et al, 2000). Il craving ("urge to drink") viene visto come uno stato emotivo-motivazionale in cui una persona è motivata a cercare e ad assumere una sostanza. Pertanto secondo tale punto di vista il craving avrebbe uno scarso o comunque discutibile significato come parametro di valutazione nel rischio di ricaduta. Inoltre Meyer (2000) ha evidenziato in studi su uomini che la cue-reactivity in assenza dell'opportunità di bere alcol è meno intensa della cue-reactivity in cui c'è la possibilità di bere.

Il modello della cue-reactivity ha rafforzato l'utilizzo della terapia psicologica; in particolar modo il trattamento degli stimoli condizionanti ha lo scopo di ridurre la propensione alla ricaduta alterando tali stimoli o la percezione di essi. Tale approccio terapeutico abbraccia non solo le teorie di condizionamento ma anche le teorie cognitive. Infatti sempre secondo Drummond e coll. (1995) i fattori condizionanti e quelli cognitivi della ricaduta sono livelli differenti e non in contraddizione.

Teorie cognitive

Nell'abito delle teorie cognitive si distinguono a loro volta vari modelli. Marlatt & Gordon (1985) hanno elaborato la "*cognitive social learning theory" (CSLT) o teoria dell'"outcome expectancy"* in cui si ritiene che in situazioni ad alto rischio, in cui cioè il soggetto alcolista, astinente in quel momento, è posto nella condizione di scegliere se bere o meno, la probabilità di ricaduta dipenderà dalla fiducia dell'individuo nella sua capacità di resistere alla tentazione di bere. Le opinioni dell'individuo sulle conseguenze del bere o meno determineranno l'obbiettivo finale, che sarà dato dall'interazione fra fattori positivi (raggiungimento del piacere, riduzione del dolore) e fattori negativi (malessere, perdita del lavoro) e quindi dal prevalere degli uni o degli altri. Nell'ambito di questa teoria, il craving è definito comunque in termini di condizionamento come un "desiderio verso gli effetti positivi della sostanza", per cui il craving sarebbe una risposta condizionata indotta da stimoli associati ad una precedente gratificazione (Marlatt & Gordon, 1985). Riprendendo la teoria di Marlatt & Gordon, Wright e collaboratori (1993) ha descritto 4 tipi di craving: 1) craving in risposta a sintomi astinenziali; 2) craving in risposta alla perdita del piacere; 3) craving come risposta condizionata a "*cues*" verso sostanza 4) craving in risposta a desideri edonistici (per esempio in combinazione con l'attività sessuale).

Nel "*cognitive labeling model",* basato sulle teorie cognitive di Schachter & Singer (1962), secondo cui lo stato cognitivo-emozionale è soggetto a influenze esterne e al contesto individuale, si ritiene che se da una parte il craving durante l'astinenza può essere differente rispetto a quello in risposta allo stimolo dato dall'alcol, dall'altra parte può essere interpretato allo stesso modo dal punto di vista cognitivo, vale a dire come espressione dell' "addicitive behaviour" (Drummond, 2001).

Nel *"dual-affect model"*, proposto da Baker, Morse & Sherman (1987), il craving può essere indotto da stimoli positivi (cues) o da stimoli negativi (astinenza) e in tale teoria si ipotizza la presenza di due sistemi, il sistema affettivo positivo e quello negativo, che si inibiscono reciprocamente tra di loro.

Un altro modello, il "*dynamic regulatory model"*, è stato proposto da Niaura e coll. (1988). Secondo tale modello il craving si sviluppa dalla combinazione di alterazioni del tono dell'umore e risposte condizionate a stimoli positivi e negativi. L'assunzione di alcol e i fenomeni di ricaduta sono mediati dalla capacità di reazione allo stimolo e dall'autocontrollo; tuttavia entrambi tali fattori sono influenzati dal craving che, pertanto, gioca un ruolo molto importante nell'incrementare il rischio di ricaduta. Inoltre l'iniziale assunzione della sostanza induce il perpetuarsi dell'assunzione della stessa attraverso l'effetto di rinforzo positivo sul tono dell'umore, con circuito a feed-back positivo. Recentemente lo stesso Niaura (2000) ha rivisto tale teoria e ha evidenziato che il craving in risposta a stimoli condizionanti è un parametro significativo, ma la sua importanza si riduce enormemente se l'autocontrollo, la capacità di reazione allo stimolo e l'ansia sono ben controllati.

Tra le teorie cognitive, comunque va citato il "*cognitive processing model"* elaborato da Tiffany (1990). Secondo tale modello, l'abuso di sostanze è regolato da processi cognitivi automatici, mentre il craving rappresenta l'attivazione di processi cognitivi non automatici. Il craving, secondo il modello di Tiffany, è un processo non automatico che richiede uno sforzo mentale ed è limitato dalla capacità cognitiva della persona. In altre parole, il craving è visto come una "costellazione di risposte verbali, somatoviscerali e comportamentali attraverso processi cognitivi non automatici" (Tiffany, 1990). Questo modello inoltre implica la possibilità che vi sia l'assunzione di alcol e il comportamento di ricerca dell'alcol anche in assenza di craving, così che il craving perde, in questo modello, il potere predittivo di ricaduta. Inoltre, a differenza di altre teorie, il craving non avrebbe né un ruolo centrale né marginale nei meccanismi alla base dell'assunzione di alcol e del comportamento di ricerca dell'alcol, ma sarebbe piuttosto un marker di processi cognitivi e solo in alcuni casi associato alla ricerca e all'assunzione di alcol.

In accordo con le teorie di Tiffany, Breiner e collaboratori sostengono che il craving è solamente una componente dei processi mentali che influenzano il comportamento di ricerca della sostanza (Breiner et al, 1999). Gli stimoli correlati all'alcol (ARCs-Alcohol-related Cues) possono attivare una competizione tra l'inclinazione a bere e quella a non farlo. Tale atteggiamento conflittuale e ambivalente è un elemento fondamentale di un modello decisionale di cui il craving fa parte.

Carter e Tiffany (1999) hanno condotto una meta-analisi sulla applicazione del "cue-reactivity paradigm" nella dipendenza da alcol, nicotina, eroina e cocaina, ana-

lizzando le reazioni di assunzione o ricerca della sostanza, in relazione a stimoli correlati alla singola sostanza rispetto a stimoli neutrali. In tale meta-analisi gli autori hanno usato questionari per la misurazione del craving (ACQ e il DAQ: vedi dopo) e hanno valutato le risposte fisiologiche di tali soggetti, e in particolare la frequenza cardiaca, la sudorazione e la temperatura cutanea. Tale meta-analisi ha evidenziato l'importanza e la validità dell'applicazione del "cue-reactivity paradigm" nelle dipendenze, ma nello stesso tempo ha rilevato una notevole differenza tra la misurazione del craving con questionari auto-compilati e quella delle risposte fisiologiche. In altre parole, le misurazioni effettuate con questionari auto-compilati sarebbero dotate di maggiore specificità soggettiva riguardo lo stimolo, mentre le risposte fisiologiche sarebbero meno influenzate dalla reazione soggettiva allo stimolo. Nello stesso tempo, da tale meta-analisi è emerso che il craving *cue*-specifico per l'alcol risulta meno forte del craving verso altre sostanze d'abuso, evidenziando la necessità di validare ulteriori metodi maggiormente sensibili per la misurazione di tale parametro nei soggetti alcolisti. A tal fine recentemente è stato condotto uno studio su soggetti alcolisti usando il "cue-availability paradigm" (una modifica del "cue-reactivity paradigm" convenzionale), che si è rivelato un nuovo ed utile metodo per valutare la sensazione soggettiva correlata alla reazione allo stimolo in soggetti alcolisti.

METODI DI MISURAZIONE DEL CRAVING

Per la misurazione del craving sono state utilizzate scale semplici come scale visive analogiche (VAS: Visual Analogic Scale) o descrittive verbali; tuttavia, recentemente sono stati sviluppati degli strumenti in grado di dare una misurazione meno soggettiva del craving. Tali strumenti sono costituiti da questionari autosomministrati che indagano il comportamento ossessivo-compulsivo nei confronti dell'alcol. Di seguito vengono analizzate alcune di questi metodi di misurazione.

Obsessive-Compulsive Drinking Scale (OCDS)

Numerose ipotesi cliniche, neurobiologiche e neuropsicologiche suggeriscono che fanno parte del craving sia pensieri ossessivi sull'uso dell'alcol sia comportamenti compulsivi verso il bere. Anton e coll., modificando un questionario basato su un'intervista (Yale-Brown Obsessive Compulsive Drinking Scale: YBOCS-hd), hanno sviluppato un questionario autosomministrato formato da 14 domande, l'Obsessive-Compulsive Drinking Scale (OCDS; Anton et al, 1995), che comprende domande per la valutazione sia del craving totale sia delle componenti ossessiva e compulsiva. La facilità d'uso (può essere compilato in circa 5 minuti), la riproducibilità, la validità e la capacità analitica fanno dell'OCDS un questionario molte efficace e utile da usare durante trials per il trattamento dell'alcolismo oltre ad essersi dimostrato significativamente correlato alla severità dell'alcolismo. Il largo impiego dell'OCDS è tra l'altro dimostrato dalle versioni dell'OCDS validate in altre lingue, quali francese (Chignon et al, 1998) e italiano (Janiri et al, 2004).

Alcohol Urge Questionnnaire (AUQ)

L'Alcohl Urge Questionnaire (AUQ) è un questionario autosomministrato formato da 8 domande, di cui 4 riguardano il desiderio per una bevanda, 2 riguardano la speranza verso gli effetti positivi dalla bevanda e 2 riguardano l'incapacità ad evitare di bere se l'alcol è disponibile. Recenti evidenze hanno confermato la validità di questo questionario (Drummond & Philips, 2002).

Severity of Alcohol Dependence Questionnaire (SADQ)

Il Severity of Alcohol Dependence Questionnaire (SADQ) è un questionario autosomministrato formato da 20 domande divise in 5 gruppi (ogni gruppo formato da 4 domande) che riguardano la presenza di segni fisici astinenziali, la presenza di segni psicologici astinenziali, il sollievo dai sintomi astinenziali che si ha assumendo alcol, la tolleranza e infine il ristabilirsi che si ha dopo un periodo di astinenza. Ciascuna domanda ha un punteggio compreso tra 0 e 3, per cui il punteggio finale sarà compreso tra 0 e 60, dove 60 indica un'alcol dipendenza molto severa e 30 rappresenta la soglia per una dipendenza severa. Il SADQ è molto usato e numerose evidenze ne indicano la validità e la ripetitibilità (Stockwell et al, 1979; Drummond & Philips, 2002).

Alcohol Craving Questionnaire (ACQ)

L'Alcohol Craving Questionnaire (ACQ) è costituito da una serie di domande che riguardano 4 aspetti, vale a dire l'urgenza e il desiderio di bere, l'intenzione di assumere alcol, l'anticipazione di outcome positivo e l'anticipazione del sollievo dall'astinenza.

Desideres for Alcohol Questionnaire (DAQ)

Il Desideres for Alcohol Questionnaire (DAQ) è simile all'ACQ anche se pone una maggiore attenzione alla gradualità dei vari aspetti analizzati. Inoltre in uno studio comparativo Love e coll. (Love et al, 1998) hanno evidenziato che il DAQ presenta numerosi significativi vantaggi rispetto all'ACQ.

Penn Alcohol-Craving Scale (PACS)

La *Penn Alcohol-Craving Scale (PACS)* è una scala autosomministrata formato da 5 domande, rapida e facile da compilare. Le prime 3 domande riguardano la frequenza,

l'intensità e la durata dei pensieri correlati al bere. La quarta domanda valuta la capacità di astenersi dal bere se si hanno a disposizione bevande alcoliche. L'ultima domanda invita il soggetto a fare una stima del craving per l'alcol durante la settimana precedente. Il PACS si è rivelato uno strumento utile ed attendibile per la misurazione del craving ed è predittivo del rischio di ricaduta (Flannery et al, 1999).

La presenza di vari strumenti indica da una parte che c'è ancora la necessità di formulare un'interpretazione unica del termine craving e dall'altra la necessità di misurare i numerosi aspetti del craving, da quello emotivo-motivazionale a quello cognitivo-comportamentale. Ciò indica la possibilità che pazienti differenti abbiano differenti profili di craving (Potgieter et al, 1999).

ACCENNI DI TRATTAMENTO

Prima dell'impiego di farmaci ad azione anti-craving, era possibile intervenire, durante le crisi di craving, solo attraverso interventi che, aumentando la capacità di autocontrollo e la capacità di reazione allo stimolo, impedissero il passaggio da tale fase alla prima assunzione di etanolo e alla successiva completa ricaduta. Si ricorreva in definitiva alla terapia di supporto psicologico (individuale, sistemico-familiare e di gruppo), alla "sorveglianza" da parte di familiari o del "gruppo di supporto terapeutico", al ricovero in situazioni protette e alla somministrazione di disulfiram, in attesa che il craving si esaurisse spontaneamente. Negli ultimi decenni si è capito che il concomitante utilizzo della terapia di supporto psicologico e della terapia farmacologica può avere un effetto additivo nel controllo del desiderio compulsivo. Pertanto negli ultimi venti anni sono stati sperimentati numerosi farmaci ad azione anticraving, sia in animali da esperimento che nell'uomo, in grado di intervenire sui neurotrasmettitori implicati nella fisiopatogenesi del craving, facendo quindi del craving un obbiettivo sempre più importante nella sperimentazione di nuovi farmaci (Sinha & O'Malley, 1999).

Negli ultimi venti anni sono stati sperimentati numerosi farmaci ad azione anticraving (Tabella 1), in grado di intervenire sui neurotrasmettitori implicati nella fisiopatogenesi del craving, facendo quindi del craving un obbiettivo sempre più importante nella sperimentazione di nuovi farmaci (per review vedi: Addolorato et al, 2005). Di seguito si riportano brevemente i principali farmaci risultati efficaci nella riduzione del craving.

Naltrexone. È un antagonista degli oppioidi derivato della morfina, capace di legarsi ai recettori degli oppioidi presenti nelle strutture cerebrali deputate alla trasmissione del dolore. È stato ipotizzato che tale meccanismo sia alla base anche della riduzione del craving (Kranzler & Van Kirk, 2001). Sebbene i dati sull'efficacia di tale farmaco siano ancora contrastanti, uno studio recente hanno evidenziato l'efficacia del naltrexone (100 mg/die) nel ridurre il rischio di *heavy drinking* e nell'aumentare la durata dell'astinenza, in particolare se associato al *medical menagement* (Anton et al, 2006). La formulazione *long-acting* a somministrazione mensile intramuscolare si è rivelata anch'essa efficace e con una migliore aderenza al trattamento (Garbutt et al, 2005). Infine è da segnalare un recente studio metanalitico sul naltrexone che ha preso in considerazione 24 studi controllati randomizzati in doppio cieco per un totale di 2861 soggetti, evidenziando una riduzione significativa del rischio di ricaduta a breve termine ma nessuna riduzione del rischio di ricaduta a lungo termine (Srisurapanont & Jarusuraisin, 2005).

Acamprosato. L'acamprosato è un derivato sintetico di un aminoacido (omotaurinato), strutturalmente simile al GABA, il cui effetto anti-craving sembrerebbe mediato dalla modulazione della trasmissione GABAergica e glutamatergica. In particolare il meccanismo d'azione sembra essere legato alla riduzione dell'eccitabilità neuronale secondaria all'azione della sostanza sui canali del calcio (Chick et al, 2000). Studi condotti su un numero assai elevato di pazienti alcol-dipendenti hanno dimostrato che il trattamento con acamprosato induce un minor numero di ricadute ed un maggior numero di giorni di sobrietà (Paille et al, 1995). L'efficacia dell'acamprosato nel trattamento dell'alcol-dipendenza non è stata confermato in uno studio più recente condotto da Kranzler & Van Kirk (2001).

Sale sodico dell'acido-4-idrossibutirrico (GHB). Il meccanismo d'azione del GHB È ancora poco conosciuto. Tale sostanza agirebbe a livello dei recettori GABA e indurrebbe un incremento della concentrazione cerebrale di dopamina e di serotonina, ma sarebbero coinvolti anche altri neurotrasmettitori. Il GHB determina una riduzione del craving da alcol, in quanto ne riproduce gli effetti "gratificanti" (Agabio et al, 1998), diminuendo così anche la frequenza degli episodi di ricaduta (per review vedi: Addolorato et al, 2009). Durante il periodo di trattamento è possibile l'insorgenza di *craving* per il farmaco (per review vedi: Addolorato et al, 2009). I pazienti "non responder" al frazionamento convenzionale in 3 dosi giornaliere di GHB (da correlare alla breve emivita del farmaco che è di circa 2 ore) sembrano trarre beneficio dalla suddivisione in 6 somministrazioni giornaliere (ogni 4 ore) dello stesso dosaggio (50 mg/kg/die). Inoltre, un incremento del frazionamento del farmaco sembra essere in grado di determinare una maggiore riduzione del craving, un aumento dell'efficacia terapeutica e una riduzione del rischio di abuso (per review vedi: Addolorato et al, 2009). Recentemente uno studio comparativo tra GHB e naltrexone, condotto da Caputo e coll. (2003), ha evidenziato che il GHB è più efficace del naltrexone se l'obbiettivo considerato è la totale astensione da bevande alcoliche, mentre il naltrexone ha confermato la sua efficacia nel prevenire i fenomeni di ricaduta nella forma di "heavy drinking". Infine sono da segnalare 2 recentissimi studi che hanno dimostrato l'efficacia dell'associazione

del GHB e naltrexone (Caputo et al, 2007) e del GHB, naltrexone ed escitalopram (Stella et al, 2008).

Baclofen: molecola agonista dei recettori GABAB. Vari studi hanno evidenziato la sua efficacia nel determinare la riduzione del consumo volontario di etanolo nei ratti alcol-preferenti (Colombo et al, 2000) e nell'indurre il raggiungimento ed il mantenimento dell'astinenza (Addolorato et al 2000; Addolorato et al, 2002; Flannery et al, 2004). Tale farmaco appare essere in grado di ridurre sia il craving da alcol che il "pensiero ossessivo" dell'alcol, fenomeno quasi sempre presente negli alcolisti, specie nella prima fase di trattamento e spesso causa di ricadute. Rispetto al GHB, il baclofen risulta essere maneggevole, essendo privo di potenziale di abuso e di effetti collaterali considerevoli. Un recente studio randomizzato, controllato, in doppio-cieco ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza del baclofen nel raggiungimento dell'astinenza da alcol in pazienti alcol-dipendenti affetti da cirrosi epatica, anche in stadio avanzato (classe B e C di Child-Pugh). Inoltre, si è mostrato più efficace rispetto al placebo nel ridurre il craving, anche nelle sue componenti "ossessiva" e "compulsiva". In tali pazienti inoltre non è stata evidenziata alcuna tossicità del farmaco a livello epatico, a differenza di quanto riscontrato per la gran parte dei farmaci impiegati nel trattamento di disassuefazione da alcol e pertanto controindicati in caso di epatopatia severa (Addolorato et al, 2007). Il baclofen, per il suo effetto anti-craving e la sua maneggevolezza, potrebbe in futuro rappresentare una importante strategia di trattamento dell'alcol-dipendenza nei pazienti con epatopatia cronica in stadio avanzato.

Topiramato. È un farmaco antiepilettico, agonista dei recettori GABAA, con azione su un sito non-benzodiazepinico del recettore. Tale farmaco è risultato efficace nel ridurre l'intake di alcol, nel favorire il raggiungimento dell'astinenza e nel ridurre il craving per l'alcol (Johnson et al, 2003, 2007). Per quanto riguarda il craving, il topiramato è risultato efficace nel ridurre varie componenti del craving, in particolare la componente ossessiva, la componente dell'automaticità del bere e la componente legata agli effetti del bere sul comportamento; inoltre, si è dimostrato efficace nel migliorare lo stato di salute e la qualità di vita dei pazienti alcol-dipendenti in trattamento (Johnson et al, 2008).

CONCLUSIONI

Nel corso degli anni sono state elaborate numerose definizioni e teorie sul craving, teorie spesso molto diverse tra loro se non addirittura contrastanti. In particolare si va da posizioni critiche circa l'esistenza del craving o comunque della sua reale importanza clinica e predittiva (in termini di ricaduta) a teorie in cui vengono chiamati in causa fattori di ordine "familiare", se non addirittura "genetico". Tutto ciò fa del craving un meccanismo complesso e soprattutto non unitario in cui sono presenti e interagiscono sia fattori costituzionali che ambientali, a tal punto che, come avevamo già detto traendo spunto da Potgieter (Potgieter et al, 1999), pazienti differenti hanno differenti profili di craving. Per tale motivo non si dovrebbe pensare ad una terapia standard per qualsiasi tipo di paziente ma sarebbe utile l'individuazione di vari sottotipi di pazienti alcol-dipendenti, allo scopo di individuare la terapia specifica per ognuno di essi.

Tabella 1.

FARMACO	CARATTERISTICHE DEL FARMACO	CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE PER LO SPECIFICO FARMACO	TIPI DI CRAVING
Naltrexone	Antagonista dei recettori degli opiodi	BS, BR, BP, pazienti con completa partecipazione al trattamento; AEP; alcolismo familiare, tipologie III e IV di Lesch	Reward
Acamprosate	Ca++-acetilomotaurinato	Tipologie I e II di Lesch; AET; pazienti con sintomi astinenziali e "bevitori reattivi"	Relief
Acido γ-idrossibutirico (GHB)	Alcol mimetico con recettore endogeno	Pazienti con sintomi astinenziali e "bevitori reattivi" (i pazienti devono essere seguiti sotto stretto controllo medico)	Relief e Reward
Baclofen	Agonista del recettore GABAB	Pazienti con sintomi astinenziali; pazienti con abuso di tipo "ossessivo-compulsivo"; pazienti con disturbo d'ansia	Relief e Obsessive; Reward (?)
Topiramato	Agonista del recettore GABAA	Pazienti con "abuso ossessivo", "automaticità nel bere" e grave "interferenza nel quotidiano" secondaria al bere; AEP e AET; tipologie III e IV di Lesch (?)	Obsessive; Reward (?)

Ipotesi sul possibile utilizzo di diversi tipi di farmaci per differenti tipi di pazienti alcol dipendenti, in relazione ai differenti tipi di craving.

Legenda: BS: bevitore sociale; BR: bevitore a rischio; BP: bevitore problematico; AET: alcolismo ad esordio tardivo; AEP: alcolismo ad esordio precoce.

BIBLIOGRAFIA

1. Addolorato G., Abenavoli L., Leggio L., & Gasbarrini G. (2005). How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: A review. *Neuropsychobiology*, 51, 59-66.
2. Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Domenicali M., Bernardi M., Janiri L., et al. (2002). Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: A preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol and Alcoholism*, 37, 504-508.
3. Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Stefanini G.F., & Gasbarrini G. (2000). Gamma-hydroxybutyric acid: Efficacy, potential abuse and dependence in the treatment of alcohol addiction. *Alcohol*, 20, 217-222.
4. Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Caputo F., & Gasbarrini A. (2009). The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 18, 675-686.
5. Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Cardone S., Vonghia L., Mirijello A., et al. (2007). Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*, 370, 1915-1922.
6. Agabio R., Colombo G., Loche A., Lobina C., Pani M.L., Reali R., & Gessa G.L. (1998). Gamma-Hydroxybutyric acid reducing effect on ethanol intake: evidences in favour of a substitution mechanism. *Alcohol and Alcoholism*, 33, 465-474.
7. Anton R.F. (1999). What is craving? Models and implication for treatment. *Alcohol Research and Health*, 23, 165-173.
8. Anton R.F. (2001). Pharmacological approaches to the management of alcoholism. J*ournal of Clinical Psychiatry*, 62(Suppl. 20), 11-17.
9. Anton R.F., Moak D.H. & Latham P. (1995). The obsessive compulsive drinking scale: A self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19, 92-99.
10. Anton R.F., O'Malley, S.S. Ciraulo, D.A. Cisler, R.A. Couper, D. Donovan D.M., et al. (2006). Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 295, 2003-2017.
11. Baker T.B., Morse E., & Sherman J. E. (1987). The motivation to use drugs: A psychobiological analysis of urges. In P. C. Rivers (Ed.), The Nebraska symposium on motivation: Alcohol use and abuse (pp. 257-323). Lincoln, N.E.7 University of Nebraska Press.
12. Balldin J., Berggren U., Lindstedt G., & Sundkler A. (1993). Further neurocrine evidence for reduced D2 dopamine receptor function in alcoholism. *Drug and Alcohol Dependence*, 32, 159-162.
13. Blum K., Braverman E.R., Holder J.M., Lubar J.F., Monastra V.J., Miller D., et al. (2000). Reward deficiency syndrome: A biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32(Suppl. i-iv), 1-112.
14. Blum K., Noble E.P., Sheridan P.J., Montgomery A., Ritchie E.T., Jagadeeswaran P., et al. (1990). Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *Journal of the American Medical Association*, 263, 2055-2067.
15. Breiner M.J., Stritzke W.G., & Lang A.R. (1999). Approaching avoidance. A step essential to the understanding of craving. *Alcohol Research and Health*, 23, 197-206.
16. Caputo F., Addolorato G., Lorenzini F., Domenicali M., Greco G., del R, A., et al. (2003). Gamma-hydroxybutyric acid versus naltrexone in maintaining alcohol abstinence: an open randomized comparative study. *Drug and Alcohol Dependence*, 70, 85-91.
17. Caputo F., Addolorato G., Stoppo M., Francini S., Vignoli T., Lorenzini F., Del Re A. et al. (2007). Comparing and combining gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and naltrexone in maintaining abstinence from alcohol: an open randomised comparative study. *European Neuropsychopharmacology*, 17, 781-789.
18. Carter B.L., & Tiffany S.T. (1999). Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction*, 94, 327-340.
19. Chick J., Howelett H., Morgan M.Y., & Ritson B. (2000). United Kingdom Multicentre Acamprosate Study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol and Alcoholism*, 35, 176-187.
20. Chignon J.M., Jacquesy L., Mennad M., Terki A., Huttin F., Martin P., et al. (1998). Self-assessment questionnaire of alcoholic craving (ECCA Questionnaire): Behaviour and cognition in relation to alcohol: French translation and validation of the obsessive-compulsive drinking scale. *Encephale,* 24, 426-434.
21. Cibin M. (1993). Craving: Physiopathology and clinical aspects. *Alcologia, European Journal of Alcohol Studies*, 5, 257-260.
22. Colombo G., Agabio R., Carai M.A., Lobina C., Pani M., Reali R., et al. (2000). Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I-preclinical evidence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24, 58-66.
23. Daoust M., Lhuintre J.P., Saligaut C., Moore N., Flipo J.L., & Boismare, F. (1987a). Noradrenaline and GABA brain receptors are co-involved in the voluntary intake of ethanol by rats. *Alcohol and Alcoholism*, 1, 319-322 (Suppl.).
24. Daoust M., Saligaut C., Lhuintre J.P., Moore N., Flipo J.L., & Boismare F. (1987b). GABA transmission, but not benzodiazepine receptor stimulation, modulates ethanol intake by rats. *Alcohol*, 4, 469-472.
25. Di Chiara G., & Gessa L.G. (1978). Pharmacology and neurochemistry of apomorphine. In S. Garattini, A. Goldin, F. Hawking, & I. J. Kopin (Eds.), Advances in pharmacology and chemotherapy, vol. 11. (1978). New York: Academic Press.
26. Drummond D.C. (2000). What does cue reactivity have to offer clinical research? *Addiction*, 95(Suppl. 2), S129-S144.
27. Drummond D.C. (2001). Theories of drug craving, ancient and modern. *Addiction*, 96, 33-46.
28. Drummond D.C., Cooper T., & Glautier S.P. (1990). Conditioned learning in alcohol dependence: Implication for cue exposure treatment. *British Journal of Addiction*, 85, 725-743.
29. Drummond D.C., & Philips T.S. (2002). Alcohol urges in alcohol-dependent drinkers: Further validation of the alcohol urge questionnaire in an untreated community clinical population. *Addiction*, 97, 1465-1472.
30. Drummond D.C., Tiffany S.T., Glautier S.P. & Remington, B. (1995). Cue exposure in understanding and treating addictive behaviours. In D. C. Drummond, S.T. Tiffany, S.P. Glautier & B. Remington (Eds.), Addictive behaviour: Cue exposure theory and practice (pp. 1-20). Chichester: John Wiley.
31. Flannery B.A., Garbutt J.C., Cody M.W., Renn W., Grace K., Osborne M., et al. (2004). Baclofen for alcohol dependence: a preliminary open-label study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 1517-1523.
32. Flannery B.A., Volpicelli J.R., & Pettinati H.M. (1999). Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 1289-1295.
33. Garbutt J.C., Kranzler H.R., O'Malley S.S., Gastfriend D.R., Pettinati H.M., Silverman B.L., et al. (2005). Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*, 293, 1617-1625.
34. Goodwin D.W. (1985). Alcoholics and genetics: The sins of the fathers. *Archives of General Psychiatry*, 42, 171-174.

35. Hertling I., Ramskogler K., Riegler A., Walter H., Mader R. & Lesch O.M. (2001). Craving for alcohol and prevention of relapse. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 113, 717-726.
36. Irwin M., Schuckit M. & Smith T. L. (1990). Clinical importance of age at onset in type I and type II primary alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, 47, 320-333.
37. Janiri L., Calvosa F., Dario T., Pozzi G., Ruggeri A., Addolorato G., et al. (2004). The Italian version of the obsessive-compulsive drinking scale: Validation, comparison with the other versions and difference between type 1- and type 2-like alcoholics. *Drug and Alcohol Dependence*, 74, 187-195.
38. Johnson B.A., Ait-Daoud N., Bowden C.L., DiClemente C.C., Roache J.D., Lawson K., Javors M.A. & Ma J.Z. (2003). Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet*, 361, 1677-1685.
39. Johnson B.A., Rosenthal N., Capece J.A., Wiegand F., Mao L., Beyers K. et al. (2007). Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*, 298, 1641-1651.
40. Johnson B.A., Rosenthal N., Capece J.A., Wiegand F., Mao L., Beyers K., et al. (2008). Topiramate improves the physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals: the U.S. multi-site randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine*, 168, 1188-1199.
41. Koob G.F. (1992). Drugs of abuse: Anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 177-184.
42. Korpi E.R., Sinclair J.D. & Malminen O. (1987). Dopamine D2 receptor binding in striatal membranes of rat lines selected for differences in alcohol-related behaviours. *Pharmacology and Toxicology*, 61, 94-97.
43. Kranzler H.R. & Van Kirk J. (2001). Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25, 1335-1341.
44. Litt M.D., Cooney N.L. & Morse P. (2000). Reactivity to alcohol-related stimuli in the laboratory and in the field: Predictors of craving in treated alcoholics. *Addiction*, 95, 889-900.
45. Love A., James D., & Willner P. (1998). A comparison of two alcohol craving questionnaires. *Addiction*, 93, 1091-1102.
46. Marlatt G.A. & Gordon J. R. (1985). Relapse prevention: Maintenance strategies for addictive behaviours. New York: Guildford Press.
47. Merck's manual of the Materia Medica. (1899). New York: Merck and Company.
48. Mereu G. & Gessa G.L. (1985). Low does of ethanol inhibit the firing of neurons in the substantia nigra, pars reticulata: A GABAergic effect? *Brain Research*, 360, 325-330.
49. Meyer R.E. (2000). Craving: What can be done to bring the insights of neuroscience, behavioral science and clinical science into synchrony. *Addiction*, 95(Suppl. 2), S219-S227.
50. Modell J.G., Glaser F.B., Cyr L. & Mountz J.M. (1992). Obsessive and compulsive characteristics of craving for alcohol in alcohol abuse and dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16, 272-274.
51. Monti P.M., Rohsenow D.J. & Hutchison K.E. (2000). Toward bridging the gap between biological, psychobiological and psychosocial models of alcohol craving. *Addiction*, 95(Suppl. 2), S229-S236.
52. Niaura R., Cognitive social learning and related perspectives on drug craving. Addicton, 2000 Aug; 95 Suppl 2:S155-63.
53. Niaura R.S., Rohsenow D.J., Binkoff J.A., Monti P.M., Pedraza M. & Abrams D.B. (1988).
54. Relevance of cue reactivity to understanding alcohol and smoking relapse. *Journal of Abnormal Psychology*, 97, 133-152.
55. Paille F.M., Guelfi G.B., Perkins A.C., et al. (1995). Double-blind randomized multicentre trial of acamprosate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol and Alcoholism*, 30, 239-247.
56. Potgieter A.S., Deckers F. & Geerlings P. (1999). Craving and relapse measurement in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 34, 254-260.
57. Schachter S., & Singer J.E. (1962). Cognitive, social and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*, 69, 379-399.
58. Sinha R. & O'Malley S. (1999). Craving for alcohol: findings from the clinic and the laboratory. *Alcohol and Alcoholism,* 34, 223-230.
59. Spanagel R. (2003). The role of the glutamatergic system in alcohol addiction. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 71(Suppl. 1), S33-S35.
60. Srisurapanont, M., and Jarusuraisin, N. (2005). Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8, 267-280.
61. Stella L., Addolorato G., Rinaldi B., Capuano A., Berrino L., Rossi F. & Maione S. (2008). An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with gamma-hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients. *Pharmacological Research*, 57, 312-317.
62. Stockwell T., Hodgson R., Edwards G., Taylor C. & Rankin H. (1979). The development of a questionnaire to measure severity of alcohol dependence. *British Journal of Addiction to Alcohol and to Other Drugs*, 74, 79-87.
63. Tiffany, S.T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: Role of automatic and nonautomatic processes. *Psychological Review*, 97, 147-168.
64. Trachtenberg M.C. & Blum K. (1987). Alcohol and opioid peptides: Neuropharmacological rationale for physical *craving* of alcohol. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 13, 365-372.
65. Verheul R., Van Den Brink W. & Geerlings P. (1999). A three-pathway psychological model of craving for alcohol. *Alcohol and Alcoholism*, 34, 197-222.
66. Walter H., Ramskogler K., Semler B., Lesch O.M. & Platz W. (2001). Dopamine and alcohol relapse: D1 and D2 antagonists increase relapse rates in animal studies and clinical trials. Journal of *Biomedical Science*, 8, 83-88.
67. Whitworth A.B., Fischer F., Lesch O.M., Nimmerrichter A., Oberbauer H., Platz T., Potgieter A., Walter H., Fleischhacker W.W. (1996). Comparison of acamprosate and placebo in long-term treatment of alcohol dependence. *Lancet*, 347, 1438-1442.
68. WHO Export Committee on Mental Health and on Alcohol (1955). The "craving" for alcohol. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 16, 33-66.
69. Wiesbeck G.A., Mauerer C., Thome J., Jakob F., & Boening J. (1995). Alcohol dependence, family history, and D2 dopamine receptor function as neuroendocrinologically assessed with apomorphine*. Drug and Alcohol Dependence*, 40, 49-53.
70. Wikler A. (1948). Recent progress in research on the neurophysiological basis of the morphine addiction. *American Journal of Psychiatry*, 105, 328-338.
71. Wright F.D., Beck A.T., Newman C.F., & Liese B.S. (1993). Cognitive therapy of substance abuse: Theoretical rationale. *NIDA Research Monograph*, 137, 123-146.

Neuroimaging

La risonanza magnetica funzionale: limiti e obiettivi

Lo studio dell'organizzazione strutturale e funzionale del cervello è oggetto di ricerca con profonde implicazioni in varie discipline scientifiche. Per questo motivo l'analisi della rappresentazione delle funzioni della corteccia cerebrale ha attratto l'interesse di molti ricercatori fin dalla metà dell'800. Già in quegli anni infatti molti ricercatori italiani e stranieri avevano proposto che l'attività neuronale ed il flusso ematico cerebrale fossero correlati.

Franco Alessandrini [1]
Giada Zoccatelli [1]
Alberto Beltramello [1]

[1] Servizio di Neuroradiologia, Ospedale Civile Maggiore di Verona

CENNI STORICI

I lavori di Mosso, Roy e Fulton, pur indicando la connessione tra funzione cerebrale e flusso ematico regionale, non suscitarono molto interesse, sia per il disaccordo di parte della comunità scientifica, sia per la mancanza di tecniche che potessero validare quanto proposto.

Soltanto con l'introduzione della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), i cui principi erano peraltro già stati dimostrati nella prima metà del 900, si è giunti alla verifica delle teorie presentate precedentemente sul funzionamento cerebrale. Nel 1973 infatti Lauterbur, portando finalmente alla ribalta l'applicazione clinica della Risonanza Magnetica Nucleare (che utilizzava gli atomi di idrogeno come sorgente di informazione sulla composizione molecolare, strutturale dell'organismo), gettò le basi per l'imaging mediante RM, che è successivamente diventata la metodica di elezione per lo studio morfologico e anatomo-patologico non invasivo ad alta risoluzione dell'encefalo, in costante evoluzione e rinnovamento. La svolta avvenne agli inizi degli anni '90, quando cominciarono a diffondersi i primi studi sull'attivazione funzionale della corteccia mediante Risonanza Magnetica. Utilizzando immagini RM ottenute rapidamente dopo iniezione endovenosa di un bolo di contrasto, Belliveu e collaboratori hanno dimostrato per la prima volta nel 1991 le variazioni di segnale nella corteccia visiva umana dopo attivazione con sti-

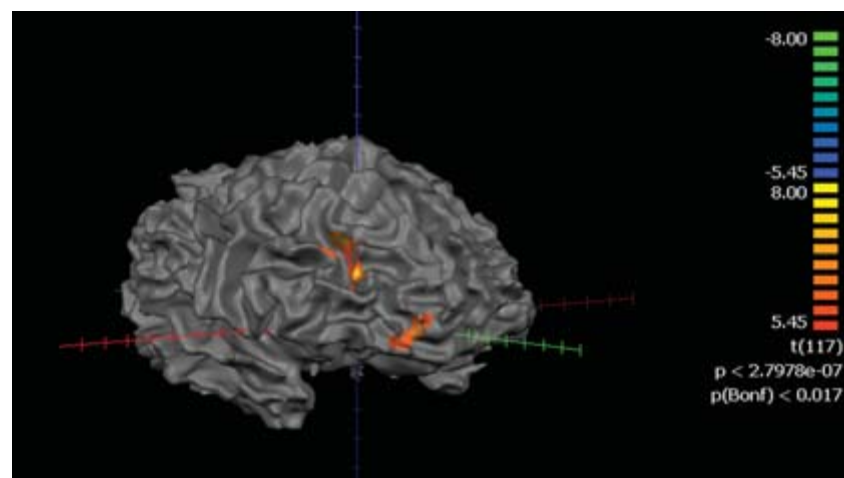



Figura 1.
Attivazione del giro frontale inferiore e medio destro durante compito di controllo esecutivo

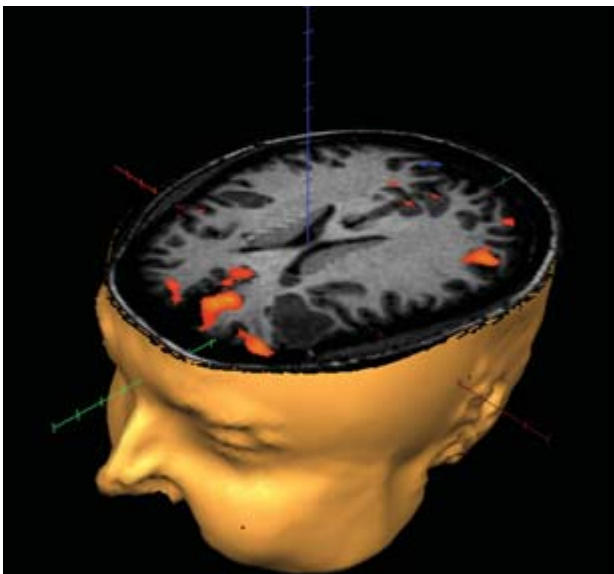



Figura 2.
Lateralizzazione emisferica del linguaggio in pz con lesione cerebrale frontale sinistra (compito di produzione verbale) - pianificazione chirurgica.

molazione luminosa ("contrast bolus tracking"). Questo metodo fu rapidamente soppiantato dall'introduzione della vera e propria tecnica di Risonanza Magnetica funzionale (functional Magnetic Resonance o *f*MRI), completamente non invasiva, basata sulle modificazioni di segnale in vivo indotte dalla variazione dello stato di ossigenazione dell'emoglobina. Fu così che si introdusse il termine di *f*MRI basata sul contrasto o "effetto BOLD" (Blood Oxygen Level Dependent). Da questo momento in poi la *f*MRI si è affiancata alle metodiche medico nucleari (PET, SPECT), all'EEG e MEG nello studio della funzione cerebrale. Le sue caratteristiche intrinseche sono le seguenti: assenza di invasività (non viene somministrato mezzo di contrasto esogeno), elevata risoluzione spaziale e temporale, facile riproducibilità, possibilità di coregistrazione con immagini anatomiche di alta qualità.

PRINCIPI

La modificazione dello stato di ossigenazione dell'emoglobina nei globuli rossi è alla base teorica dell'effetto BOLD. Stimolazioni corticali opportunamente applicate a specifiche aree del cervello inducono variazioni di un certo numero di parametri fisiologici. In particolare, la perfusione cerebrale delle aree stimolate aumenta in conseguenza dell'incremento dell'attività neuronale, che libera localmente sostanze vasodilatatrici tra cui l'ossido nitrico (NO). L'incremento locale del flusso ematico avviene in misura maggiore dell'aumento del consumo di ossigeno; il risultato di questo disaccoppiamento è un incremento della concentrazione di ossi-emoglobina con riduzione paradossa della desossi-emoglobina sul versante venoso del letto capillare. L'ossi-emoglobina in eccesso provoca a sua volta un cambiamento locale delle proprietà magnetiche del sangue a livello vascolare ed una variazione di segnale che viene rilevata dalla RM. Sfruttando quindi il disaccoppiamento fra la fisiologica richiesta energetica ed aumentato apporto ematico causato dalla maggiore attività neuronale si ottengono le immagini di Risonanza Magnetica funzionale. In questo modo, lo stato di ossigenazione del sangue viene utilizzato come mezzo di contrasto endogeno.

L'utilità clinica e l'affidabilità di questa metodica sono state in seguito confermate da molti studi e, più recentemente, dalla validazione intraoperatoria, che ha dimostrato la precisa corrispondenza delle aree attivate ottenute mediante RM con i risultati della stimolazione diretta in ambito chirurgico.

APPLICAZIONI

La risonanza magnetica funzionale trova numerosi campi di applicazione in Neuroscienze:
– ***pianificazione pre-chirurgica***: permette l'identificazione non invasiva preoperatoria delle strutture e delle funzioni corticali in rapporto con una lesione. Particolare attenzione è stata rivolta all'identificazione delle aree funzionali del cervello in corrispondenza delle aree centrali (solco centrale e giri ad esso adiacenti, corteccia visiva ed uditiva), evidenziando l'effettiva localizzazione di determinate funzioni in quelle aree secondo gli schemi noti della neurofisiologia. Questa metodica si propone pertanto come strumento estremamente utile al Neurochirurgo in quanto permette una migliore programmazione della strategia chirurgica al fine di ridurre al minimo i rischi di deficit post operatorio.
– studi sull'***attivazione corticale durante esecuzione di processi cognitivi***: permette l'esplorazione di funzioni superiori complesse quale per esempio il linguaggio (produzione di parole, decisione semantica, etc), nel

Figura 3.
Dott. Franco Alessandrini, Responsabile Risonanza Magnetica Funzionale Ospedale di Borgo Trento, Verona.

CAT	Computed Axial Tomography	Indagine morfo-funzionale radiologica di elevato potere risolutivo. Le radiazioni, trasformate in impulsi elettrici, vengono elaborate per ottenere immagini di sottili strati del corpo indagato. Rappresenta la principale metodica nello studio del sistema nervoso centrale e dell'encefalo soprattutto per quanto riguarda la patologia vascolare, traumatica e neoplastica.
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Tecnica utilizzata per produrre immagini ad alta definizione dell'interno del corpo umano. Si basa sul principio di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), ossia sfrutta le proprietà fisiche dell'atomo di idrogeno sottoposto a campi magnetici ed impulsi a radio-frequenza, e consente di studiare in particolare i tessuti molli del corpo.
fMRI	functional Magnetic Resonance	Tecnica di imaging biomedico che consiste nell'uso dell'imaging a risonanza magnetica (MRI) per valutare la funzionalità di un organo o un apparato, in maniera complementare all'imaging morfologico. Questa tecnica è in grado di visualizzare la risposta emodinamica (cambiamenti nel contenuto di ossigeno del parenchima e dei capillari) correlata all'attività neuronale del cervello. Permette di rilevare i collegamenti tra l'attivazione del cervello e i compiti che il soggetto esegue durante la scansione.
PET	Positron Emission Tomography	Metodica di medicina nucleare e diagnostica medica che, basandosi sull'impiego di determinati traccianti radioattivi, consente di ottenere dettagliate informazioni sui processi metabolico-funzionali dell'organismo. È usata estensivamente in oncologia clinica (per avere rappresentazioni dei tumori e per la ricerca di metastasi) e nelle ricerche cardiologiche e neurologiche.
SPECTS	Single Photon Emission Computed Tomography	Tecnica tomografica di imaging medico della medicina nucleare che adopera la radiazione ionizzante nota come "raggi gamma". Fornisce dati biotopologici tridimensionali. Utilizzata principalmente per lo studio di alcune patologie come i processi espansivi (tumori) e nella diagnosi differenziale delle demenze.
DOT	Diffuse Optical Tomography	Tecnica di imaging medico che utilizza raggi infrarossi per generare immagini dei tessuti corporei. Questa tecnica sfrutta la capacità di assorbimento ottico di alcune componenti del corpo, come l'emoglobina e l'ossi-deossi-emoglobina.
EROS	Event Related Optical Signal	Applicazione della tecnica DOT, basata su una ricostruzione bidimensionale con raggi infrarossi del segnale ottico evento-correlato. La risoluzione temporale del segnale è molto buona, paragonabile a quella di altre tecniche come l'ellettroencefalografia e la magnetoencefalografia.

normale e nel patologico. I dati ottenuti possono essere applicati alla pianificazione pre-chirurgica, trasferendo le informazioni al tavolo operatorio.

– ***epilessia***: anche in questo settore la Risonanza Magnetica funzionale può essere utilizzata per il mappaggio prechirurgico, per esempio ai fini di valutazione della lateralizzazione verbale pre-lobectomia nei casi di epilessia parziale complessa intrattabile. In questo modo la dominanza emisferica viene determinata senza dover ricorrere al cosiddetto Wada test, basato sull'iniezione carotidea di Amobarbital e successiva registrazione corticale mediante elettrodi posizionati intraoperatoriamente. Gli studi di Risonanza Magnetica funzionale stanno lentamente rimpiazzando questi tests invasivi. Si possono inoltre visualizzare le aree epilettogene e correlare i dati con l'EEG, la MEG o PET.
– ***stroke***: consente di monitoraggio del recupero funzionale dopo insulto ischemico cerebrale. Questo risulta di estrema importanza nei Pazienti con emiplegia o afasia. Gli studi possono inoltre essere facilmente ripe-

tuti durante il periodo di ricupero, senza arrecare particolare disagio al Paziente.

- ***disturbi cognitivi*** (M. di Alzheimer): l'attivazione corticale in soggetti con decadimento cognitivo risulta essere più esteso e meno localizzato, probabilmente per il reclutamento di zone cerebrali chiamate a compensare quelle normalmente necessarie a svolgere un compito specifico. Se l'utilizzo di farmaci specifici in questi soggetti si rivelasse vantaggioso, questo tipo di indagine risulta estremamente utile ai fini di valutazione dell'eventuale recupero della funzionalità cognitiva dopo adeguato trattamento terapeutico.
- ***ansia ed attacchi di panico***: i risultati dell'fMRI hanno consentito di scoprire le basi neurofisiologiche del processo. I comandi per la soppressione attiva dei ricordi partirebbero da due regioni della corteccia prefrontale dell'emisfero destro (il giro frontale inferiore e quello mediale) inibendo sia le regioni cerebrali dove sono immagazzinate le componenti sensoriali delle rappresentazioni mnemoniche (la corteccia visiva) che le zone del cervello dove i ricordi vengono "ricomposti" (l'amigdala e l'ippocampo). Potenzialmente queste scoperte potrebbero avere delle importanti applicazioni nelle psicoterapie per aiutare le persone che soffrono di vari tipi disturbi emotivi (disturbo post traumatico da stress, fobie, ansie ecc.
- ***dipendenze***: risulta uno dei più recenti campi di applicazione, che consente la comprensione dei meccanismi che creano e sostengono questo tipo di patologia. Molti studi hanno utilizzato inizialmente la PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) per identificare i cambiamenti neuronali misurando direttamente il flusso ematico cerebrale (rCBF). Neurotrasmettitori come la dopamina e i suoi recettori giocano un ruolo chiave sul "sistema della gratificazione" e rappresentano un eccitante naturale. Il neurotrasmettitore GABA (acido gamma-aminobutirrico, che ha funzioni inibitorie), può venire invece considerato "il sistema inibitorio". Nelle persone dipendenti da sostanze sia il sistema dopaminergico sia il sistema inibitorio del GABA risultano danneggiati, con conseguenze devastanti sulla struttura cognitivo-comportamentale del tossicodipendente. Tuttavia la limitata risoluzione temporale e la scarsa ripetibilità della metodica PET (invasività data dall'uso di traccianti radioattivi), hanno reso la Risonanza Magnetica Funzionale il "gold standard" degli studi funzionali sulle dipendenze, sia per l'ottima risoluzione spaziale e temporale che per la non-invasività sul soggetto. Mediante l'uso di diversi stimoli evocativi (ad es. somministrazione di una bassa dose di sostanza, esposizione ad un evento stressante o ad un elemento che precedentemente era associato all'assunzione delle sostanza gratificante), è stato possibile individuare i circuiti neuronali e le strutture corticali direttamente coinvolte dagli effetti acuti e cronici dell'abuso di sostanze (psicostimolanti, alcol, nicotina ed oppiacei); identificare le aree cerebrali che sostengono la ricerca compulsiva della droga ed il suo desiderio ("craving"); rendere visibili e comprensibili i danni che il cervello subisce. La mappatura funzionale consente una maggiore conoscenza delle aree funzionali coinvolte, permettendo inoltre di sviluppare nuove strategie terapeutiche. In particolare, è stata osservata una riduzione dei livelli di attivazione cerebrale nella corteccia prefrontale (che regola le funzioni cognitive razionali quali analisi, presa di decisioni ecc.) ed una maggiore attivazione delle aree della corteccia limbica (regola le funzioni emotive, motivazionali e di apprendimento) nelle persone dipendenti, che potrebbe spiegare la perdita di controllo inibitorio sul desiderio compulsivo di ricerca della sostanza. Risultati importanti si sono ottenuti anche dallo studio del "fattore stress" (lo stress può aumentare il desiderio di droga e ridurre drasticamente il funzionamento della corteccia prefrontale) e del sistema ormonale (fattori ormonali spiegano la diversa reazione al fenomeno del "craving" tra uomini e donne e quindi le differenze di genere nell'uso cronico di droghe).

LIMITI

La critica maggiore che viene fatta alla Risonanza Magnetica funzionale è che non misura direttamente l'attività neuronale ma il flusso ematico nella zona attiva. Essendo utilizzato un campo magnetico devono essere esclusi soggetti con pace-maker, clips vascolari o impianti protesici non compatibili. La collaborazione del Paziente è particolarmente necessaria, richiesta non solo per mantenere una assoluta immobilità per tutta la durata dell'esame ma anche per la partecipazione attiva durante l'esecuzione dei paradigmi e compiti funzionali richiesti.

CONCLUSIONI

Gli studi di attivazione mediante Risonanza Magnetica funzionale rappresentano un potenziale diagnostico di estrema importanza, che possono portare al chiarimento di numerosi problemi in ambito di Neuroscienze. Negli ultimi anni, la Risonanza Magnetica Funzionale ha permesso di investigare sia gli effetti farmacologici delle droghe sull'attività neuronale, grazie alla capacità di misurare in "real-time" specifici comportamenti e processi fisiologici, sia la correlazione di questi cambiamenti neuronali con i cambiamenti comportamentali. Nell'ambito delle dipendenze, la Risonanza Magnetica Funzionale si prospetta quindi come uno strumento in grado di monitorare la componente comportamentale, cognitiva e fisiologica dell'individuo, per comprenderne non solo i fondamentali meccanismi cerebrali ma sviluppare adeguate applicazioni cliniche costituite da valide procedure

diagnostiche, sviluppo di trattamenti specifici e *outcomes* predittivi.

Con la supervisione scientifica del Prof. Arthur Toga del Laboratory of Neuro Imaging dell'University of California Los Angeles è oggi in corso a Verona una prima esperienza che vede l'integrazione del know-how e dell'expertise della neuroradiologia con il dipartimento delle dipendenze al fine di indagare il craving per la cocaina. L'uso di cocaina è ad oggi un problema rilevante sia tra gli adulti che tra i giovani e ad oggi non esistono farmaci sostitutivi o antagonisti specifici. È dunque importante investire in ricerca integrando la competenza clinica maturata nei dipartimenti delle dipendenze con l'expertise dei neuroradiologi.

BIBLIOGRAFIA

1. Fowler J.S. et al. Imaging the addicted human brain. Science & practice perspectives, 3(2):4-16, 2007
2. Hester R., Garavan H. Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. Journal of Neuroscience, 24(49): 11017- 11022, 2004
3. Kilts C.D. et al. Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. Archive General of Psychiatry, 58:334-441, 2001
4. Scott H.F., Feroze B.M. Functional MRI: basic principle and clinical applications. Springer, 2006
5. Scott W. Atlas : Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine. Third Edition.- Lippincott William & Wilkins, 2002

La mappatura della maturazione del cervello e lo sviluppo cognitivo durante l'adolescenza

La mappatura non invasiva delle strutture e delle funzioni cerebrali con risonanza magnetica (MRI) ha consentito opportunità di studio dei substrati neurali dello sviluppo cognitivo. Vi è consenso emergente in merito a un continuo aumento del volume della sostanza bianca durante l'adolescenza sia a livello globale che locale. Vi è minore accordo sul significato della riduzione asincrona legata all'età del volume della sostanza grigia in differenti regioni corticali; ciò potrebbe ugualmente rappresentare perdite ("potatura") o guadagni (mielinizzazione intracorticale) del tessuto. Studi di risonanza magnetica funzionale si sono focalizzati principalmente sulle funzioni esecutive quali memoria di lavoro e inibizione comportamentale, dedicando minore attenzione a questioni relative alla maturazione della cognizione sociale. Futuri indirizzi di ricerca in questa area vengono discussi nel contesto motorio e percettivo.

Tomás Paus [1, 2]

[1] Brain and Body Centre, University of Nottingham Nottingham, UK
[2] Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Canada

Titolo originale:
"Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence" - Trends in cognitive sciences - Vol. 9 N° 2 February 2005.

Traduzione a cura di:
Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

INTRODUZIONE

L'adolescenza rappresenta un periodo di transizione che ha luogo principalmente nella seconda decade di vita umana. È la fase finale di un pattern prolungato di sviluppo e maturazione che è emerso tardi nell'evoluzione della nostra specie e può conferire un vantaggio evolutivo grazie all'ampio periodo di tempo per la maturazione del cervello e dei suoi apparati cognitivi prima di raggiungere il pieno potenziale del giovane adulto (1-3). Nel passaggio dalla fase infantile di dipendenza dall'adulto alla fase adulta pienamente autonoma, l'adolescente attraversa numerosi cambiamenti nello sviluppo fisico, fisiologico, cognitivo, emotivo. Secondo la rassegna di Steinberg (4), l'interfaccia tra affetti, ragionamento, presa di decisioni e azione è uno degli elementi vitali nello sviluppo dell'adolescente. Questa rassegna si focalizza sui trend attuali nell'uso di tecniche non invasive di mappatura del cervello per ampliare le nostre conoscenze delle relazioni cervello-comportamento durante questo periodo dello sviluppo umano. Questo è il primo passo verso lo studio delle forze presenti nell'ambiente e/o nel genoma del soggetto che agisce sul substrato neurale alla base di comportamenti complessi dell'adolescente. Innovazioni tecnologiche e concettuali hanno fortemente accresciuto la nostra capacità di correlare maturazioni strutturali e funzionali del cervello con il comportamento dell'adolescente. Dal punto di vista tecnologico la risonanza magnetica rappresenta la maggiore innovazione; ci consente di misurare in vivo differenze interindividuali delle strutture cerebrali e di rilevare l'attività nei distinti circuiti neurali dalla nascita all'età adulta. Il concetto di organizzazione modulare della corteccia cerebrale dei primati è il più proficuo riferimento per mappare la funzione sulla struttura: aree distinte della corteccia si specializzano nell'elaborazione di differenti tipi di informazioni e al tempo stesso le condividono attraverso specifici circuiti neurali (5). In questo contesto l'importanza della connettività neurale per la comunicazione

tra regioni specializzate del cervello è sempre più riconosciuta. Queste innovazioni tecnologiche e concettuali vanno di pari passo. La mappatura del cervello fornisce la localizzazione accurata dei cambiamenti strutturali e funzionali in regioni di sostanza grigia specializzate, così come la valutazione dell'integrità strutturale e funzionale delle fibre di sostanza bianca che le collegano. Insieme alla visione "modulare" del cervello dei primati, possiamo iniziare a mappare i cambiamenti maturativi nelle relazioni cervello-comportamento nell'adolescenza.

SVILUPPO DELLA STRUTTURA DEL CERVELLO DURANTE L'ADOLESCENZA

Negli ultimi dieci anni gli studi di risonanza magnetica strutturale hanno fornito il primo quadro comprensivo dei cambiamenti legati all'età nel volume della sostanza grigia e bianca del tipico sviluppo di bambini e adolescenti. Questi studi forniscono immagini del cervello pesate in T1 (T1W), pesate in T2 (T2W), e pesate su densità protonica (PDW) (box 1).

Box 1. MRI strutturale

Il contrasto nelle immagini a risonanza magnetica strutturale è basato sulla differenza locale nella densità protonica (PD) cioè nel numero di nuclei di idrogeno per unità di volume di tessuto, o in ognuno dei due seguenti tempi di rilassamento: tempo di rilassamento longitudinale (T1), tempo di rilassamento trasversale (T2): differenze locali nei tempi di rilassamento si riflettono nel contrasto dell'immagine perché a un determinato tempo di misurazione il segnale MR è già cresciuto nelle regioni caratterizzate da T1 brevi e ridotto maggiormente nelle regioni con T2 brevi. Per questa ragione tessuti con T1 brevi (sostanza bianca) mostrano un elevato segnale e appaiono più chiari nelle immagini pesate in T1 mentre tessuti con T2 lunghi (sostanza grigia) mostrano un segnale elevato e risultano chiare nelle immagini pesate in T2 (7, box 2).

Le imamgini strutturali sono rappresentazioni di segnali MR codificate da colore, misurati in tutto il cervello e localizzati in singoli elementi 3D dell'immagine cerebrale (voxel). È quindi evidente adottare approcci computazionali per quantificare un serie di caratteristiche morfometriche attraverso procedure completamente automatiche (fig. 1, box 2 in 6). In questo modo si possono misurare: i volumi della sostanza grigia e bianca in tutto il cervello e le sue principali suddivisioni (es. lobo frontale), il volume di regioni del cervello ben delimitate (es. corpo calloso, nucleo caudato), le variazioni nella forma di grandi (polo frontale) o piccole entità morfologiche o variazioni nello spessore corticale. Confronti voxel-wise di gruppi di varie età (o clinici) vengono utilizzati per valutare la densità della sostanza grigia o bianca. L'applicazione dei vari approcci computazionali alla morfometria del cervello dell'adolescente ha già portato a importanti scoperte. Nella sezione seguente vengono passati in rassegna solo i risultati ottenuti negli studi più recenti o con largo campionamento; rassegne più ampie si possono consultare altrove (7-9).

Scoperte relative allo sviluppo: sostanza bianca

Un flusso di informazioni lineare attraverso il cervello dipende per la maggior parte dall'integrità strutturale e dalla maturazione delle vie di sostanza bianca. In passato questo poteva essere valutato soltanto post-mortem. Sebbene l'istologia abbia una maggiore specificità, elementi neurali vis-a-vis che cambiano con l'età (box 3) e valutazioni in vivo dello sviluppo della sostanza bianca, presentano due vantaggi fondamentali rispetto all'approccio post-mortem: la capacità di raccogliere campioni consistenti e la possibilità di acquisire simultaneamente dati comportamentali. Ad oggi uno dei maggiori database ot-

Box 2: Analisi computazionale delle immagini MR

Una tipica procedura di elaborazione dell'immagine inizia con una trasformazione lineare dell'immagine pesata in T1 (T1W) dallo spazio di acquisizione allo spazio stereotassico standard, quale quello dell'atlante MNI-305 (66,67) allineato allo spazio dell'atlante di Talairach e Tournoux (68); è da notare che c'è una minima differenza fra l'intera dimensione del cervello dell'adolescente e quello del giovane adulto rappresentato nel MNI 305. Il passo successivo prevede la classificazione del tessuto cerebrale in materia grigia (GM), materia bianca (WM), e liquido cerebrospinale (CSF); una classificazione automatica è ottenuta dalla combinazione di informazioni da differenti tipi di immagini MR (acquisizioni T1W, T2W, PDW) (69,70). La fase di classificazione dei tessuti fornisce tre set di immagini binarie 3D (GM, WM, CSF). Ciascuna delle immagini binarie viene sottoposta a "smoothing" per generare immagini a densità probabilistica. Queste mappe vengono usate nella "voxel-wise-analysis" delle differenze di densità di sostanza bianca e di sostanza grigia correlate a età o gruppi di riferimento (71). Un'altra fase importante dell'eleborazione è la registrazione non lineare dell'immagine del soggetto a un cervello di riferimento (template); differenze locali tra soggetto e template sono catturate in un campo di deformazione. Il template contiene informazioni sui confini anatomici. Questa informazione anatomica può essere proiettata su ciascun cervello individuale utilizzando la corrispondente deformazione di campo associandolo alla mappa della classificazione del tessuto (67, 72). In questo modo il processo elaborativo fornisce stime automatiche dei volumi regionali. Un altro approccio "voxel-wise" è stato sviluppato per quantificare le differenze individuali nell'anatomia tridimensionale della corteccia cerebrale. Questo include stime dello spessore corticale (73,74) e la quantificazione di differenze individuali nella posizione, profondità e lunghezza dei solchi cerebrali.

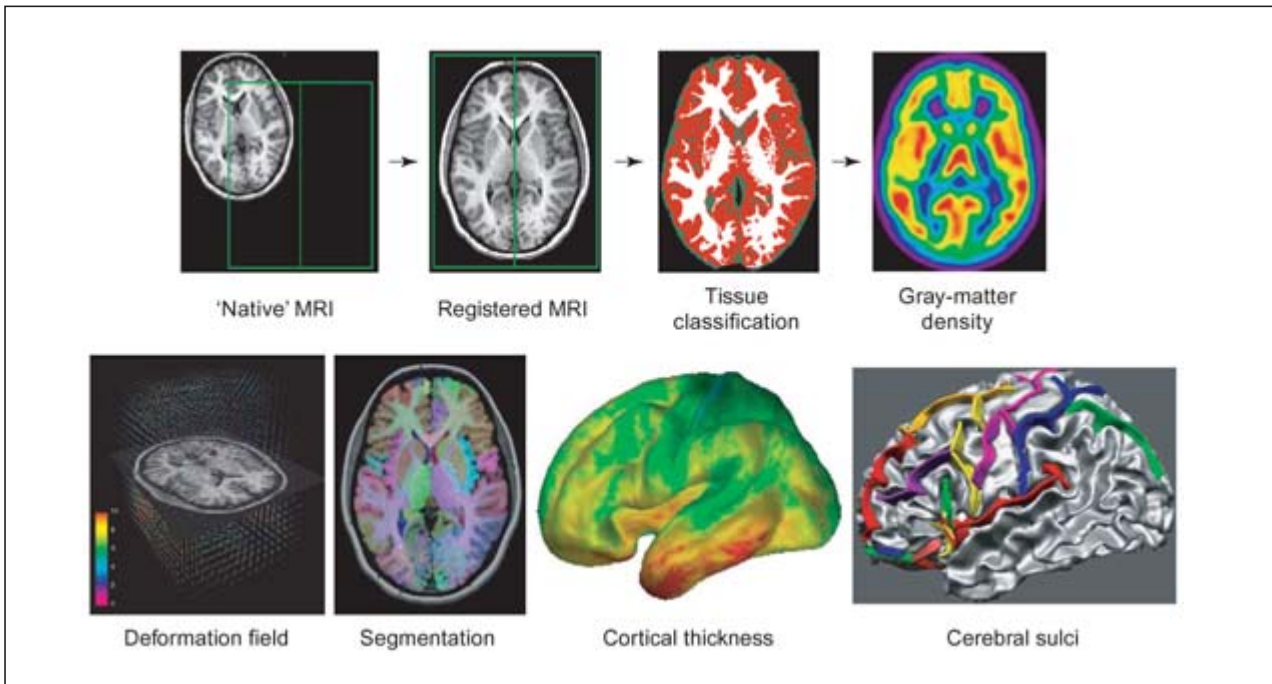



Figura 1.

Procedura di elaborazione dell'immagine – **Immagini in alto:** una tipica procedura di elaborazione dell'immagine ha inizio con una trasformazione di un'immagine MR dall'acquisizione allo spazio stereotassico standard; questo processo genera un'immagine che viene registrata sul template. La fase successiva prevede la classificazione voxel-wise del tessuto cerebrale in tre classi principali: sostanza grigia (rosso), sostanza bianca (bianco), liquido cerebrospinale (verde). Ciascuna di queste immagini binarie (0 = tessuto assente, 1 = tessuto presente) viene poi filtrata (smooth) per generare le immagini di densità; l'immagine della densità della sostanza grigia (GM) mostrata indica qui per ciascun voxel la concentrazione locale di GM su una scala continua da 0 a 1 (più il colore è caldo, dal blu al rosso, maggiore è la densità WM). **Le immagini in basso:** la registrazione non lineare dell'immagine sul template consente l'identificazione delle differenze locali di forma. Il campo di deformazione quantifica le differenze sul template in tutto il cervello. Associando la registrazione non lineare con la classificazione del tessuto è possibile segmentare automaticamente le varie strutture del cervello quali il lobo frontale o l'amigdala. Altre tecniche producono mappe dello spessore corticale o identificano i solchi nella corteccia cerebrale del soggetto.

tenuto in bambini e adolescenti durante lo sviluppo è disponibile persso il Child Psychiatry branch del National Institue of Mental Health (NIMH). Questo database contiene dati cross-sezionali e longitudinali di 161 soggetti (329 scan) (8). In questa coorte, Giedd e colleghi hanno osservato un incremento stabile del volume complessivo della sostanza bianca (WM) durante il periodo di età studiato (dai 4 ai 21 anni) (13). Questa scoperta è coerente con le osservazioni precedenti ((14); n = 88, 1-30 anni; (15); n = 85, 5-17 anni). In un sottogruppo della coorte NIMH (n = 111) Paus et al. hanno documentato un aumento della densità WM nella capsula interna e nel fascicolo arcuato sinistro, le cui fibre collegherebbero le regioni anteriori (Broca) e posteriori (Wernicke) del linguaggio (fig. 2, (16)). Un altro esempio di variazione regionale della maturazione WM è una crescita di specifiche aree del corpo calloso. Sia le analisi cross-sezionali sia quelle longitudinali hanno rivelato continui cambiamenti correlati all'età nella parte posteriore ma non in quella anteriore (17-19). In uno studio recente Blanton et al. (29) hanno documentato significative differenze di genere nel WM del giro frontale inferiore sinistro, una regione che comprende una parte opercolare, triangolare e orbitale e presumibilmente le aree del linguaggio: maschi (n = 25, 6-17 anni) ma non femmine (n = 21, 6-15 anni) hanno mostrato un incremento lineare correlato all'età nel volume WM in questa regione. Complessivamente le conseguenze funzionali di tali aumenti di volume nella WM appaiono evidenti: maggiore e più efficiente è lo scambio di informazioni all'interno dei vari circuiti fronto-corticali, tanto più risulta lineare la comunicazione tra corteccia frontale e le altre regioni corticali e subcorticali.

Scoperte relative allo sviluppo: sostanza grigia

La linearità dei cambiamenti dello sviluppo della maturazione cerebrale osservata per la sostanza bianca non sembra valere nel caso della sostanza grigia (GM). Nel campione NIMH, Giedd et al. (13) hanno riportato degli aumenti del volume GW dei lobi frontali e parietali con picchi all'età di 10 (femmine) e 12 (maschi) anni. In seguito a questi i valori massimi si è verificato una lieve ma significativa diminuzione dei volumi GM in questi due lobi. La sostanza grigia dei lobi temporale e occipitale non mostrano questa caratteristica. Alti ricercatori hanno rilevato simili cambiamenti correlati all'età nei lobi frontale e parietale. Così Sowell et al. (21) hanno descritto una "perdita" di densità di sostanza grigia nei lobi dorsali e parietali tra l'infanzia (7-11 anni, n = 14) e l'a-

Box 3 Corteccia frontale nell'adolescenza: diminuzione della sostanza grigia o aumento della mielinizzazione corticale?

Ciascun voxel della sostanza corticale contiene numerosi elementi cellulari fra cui corpi cellulari neurali, assoni, dendriti, glia e vasi sanguigni. Nella corteccia cerebrale di un topo adulto le analisi elettromicroscopiche producono i seguenti volumi relativi: assoni 29,3%, dendriti 30,2% spine dendritiche 12,06%, glia 9,5%, corpi cellulari e vasi sanguigni 13,8%, e spazio extracellulare 5,2% (76, 77). Anche se è difficile stimare i contributi di questi comparti cellulari al netto del segnale MR ottenuto con sequenze standard T1W, T2W, PD è ragionevole presumere che in media circa un terzo dei voxel corticali produce un segnale elevato di sostanza bianca a causa di interazioni magnetiche con il nucleo di idrogeno dei lipidi presenti nella guaina mielinica. Tali voxel intracorticali di WM a turno diluirebbero il segnale della sostanza grigia da altri compartimenti cellulari (ad esempio glia e corpi cellulari). Qusto effetto di volume parziale potrebbe falsare la classificazione del tessuto cerebrale: un aumento della mielinizzazione intracorticale porterebbe a una diminuzione apparente correlata all'età del volume della sostanza grigia. Nonostante la maggior parte di ricercatori abbia attribuito queste diminuzioni osservate nella sostanza grigia corticale durante l'adolescenza allo sfoltimento sinaptico (78), esiste una spiegazione alternativa (22). Studi post mortem hanno documentato una tardiva demielinizzazione nelle varie regioni corticali, tra cui la corteccia frontale e parietale (10,79, 80). È perciò possibile che la corteccia frontale dell'adolescente non stia perdendo sostanza grigia ma piuttosto stia acquistando sostanza bianca mielinizzata. Recenti osservazioni da parte di Zilles et al. sostengono questo punto di vista; utilizzando imaging MR ad alta risoluzione e una analisi istologica post-mortem della corteccia cerebrale umana (adulta) potrebbe spiegare fino all'80% della varianza dei tempi di rilassamento in T1 alla mieloarchitettura negli strati corticali profondi (Zilles et al., non pubblicato).

dolescenza (12-16 anni, n = 11), che è stata ulteriormente accelerata ma soltanto nella corteccia frontale, dall'adolescenza all'età adulta (23-30, n = 10). È interessante che la perdita di densità di sostanza grigia risultava inversamente proporzionale alla crescita locale del cervello. Utilizzando dati longitudinali (13 soggetti, 3 o più scan per soggetto per un totale di 52 scan, di età 4-21 anni) Gogtay et al. (22) hanno confermato tale perdita nella densità di GM. Sembra che tale perdita cominci attorno alla pubertà nelle aree sensomotorie e si estenda rostralmente nella corteccia frontale e caudalmente nella corteccia parietale e successivamente in quella temporale (fig. 3). La corteccia prefrontale dorsolaterale e la parte posteriore del giro temporale superiore sembra che perda sostanza grigia per ultima (22). Nel complesso gli studi sono concordi in merito al cambiamento non lineare dei volumi corticali di sostanza grigia nelle diverse regioni

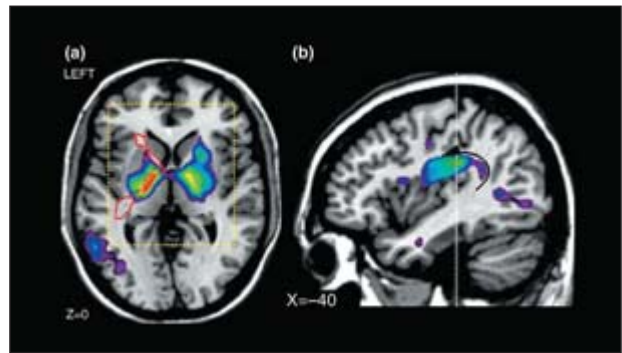



Figura 2.
I cambiamenti relativi all'età della densità della materia bianca nella capsula interna (a) e nel fascicolo arcuato sinistro (b). Le mappe dei valori statistici t sono sovraimpresse sulle sezioni assiali (capsula) e sagittale (arcuato) attraverso l'immagine MR di un singolo soggetto. Le immagini raffigurano esattamente le localizzazioni cerebrali che hanno mostrato delle significative correlazioni dal punto di vista statistico ($t > 4,0$) tra la densità di materia bianca e l'età del soggetto ($n = 111$; età 4-17 anni).

per tutta l'infanzia e l'adolescenza. La scoperta più sensazionale è che la apparente perdita di sostanza grigia durante la tarda adolescenza avviene forse dopo l'inizio dell'età puberale. Ma si tratta veramente di una perdita di sostanza grigia o di un acquisto di sostanza bianca intracorticale? (vedi box 3). In sintesi, l'associazione di MRI strutturale con la morfometria computazionale si è già dimostrata utile nella descrizione di cambiamenti lievi ma sostanziali della struttura cerebrale durante l'adolescenza. Si conosce invece molto poco in merito al rapporto tra variazioni strutturali e funzioni. Di questo ci occuperemo nella sezione seguente.

LA FUNZIONE CEREBRALE DURANTE L'ADOLESCENZA

L'obiettivo ultimo della ricerca in questa area è quello di comprendere in che modo il cervello umano determina il comportamento durante il ciclo di vita. Due strategie generali vengono utilizzate per raggiungere questo obiettivo: 1) la perturbazione; 2) la correlazione. Le lesioni cerebrali precoci sono l'unico modello di perturbazioni regioni specifiche utilizzato, anche se in modo limitato negli studi sullo sviluppo umano. Vedi gli studi su lesioni precoci del lobo frontale e aggressività (23). D'altro canto i progressi MRI hanno aperto sconfinate opportunità di studio delle correlazioni cervello-comportamento in bambini e adolescenti in fase di sviluppo. Due gruppi di variabili dipendenti possono essere usati in tale contesto: 1) le caratteristiche morfometriche quantitative; 2) le attivazioni del cervello.

Le relazioni cervello comportamento rivelate dalla morfometria computazionale

Come descritto nella sezione relativa alla struttura del

cervello, la morfometria computazionale fornisce un ricco gruppo di parametri quantitativi (strutturali) che possono essere relativi a una funzione di interesse nel modello voxel-wise (densità della sostanza grigia o della sostanza bianca). Utilizzando correlazioni voxel-wise in adulti sani, Golestani et al. hanno dimostrato una relazione significativa tra la capacità del soggetto di apprendere suoni del linguaggio non appartenenti alla lingua madre e la sostanza bianca delle regioni parietali, in particolare dell'emisfero sinistro. Altri studi hanno per esempio dimostrato una correlazione positiva tra la dimensione del giro del cingolo anteriore e la capacità di evitamento del rischio (25), un più ampio corpo calloso (anteriore) in musicisti che hanno iniziato a suonare prima dei 7 anni (26) e una correlazione positiva tra le capacità di calcolo e la densità della sostanza grigia nella corteccia parietale sinistra in adolescenti nati prematuramente (27). Negli studi sopra riportati i ricercatori non hanno potuto determinare la direzione di queste correlazioni struttura – funzione; è ugualmente probabile che una variazione pre-esistente nella struttura potrebbe influenzare la performance o che un ripetuto coinvolgimento di un determinato circuito potrebbe modificare la morfologia del cervello. I risultati di un recente studio indicano che l'uso ripetuto di una determinata struttura potrebbe portare a un cambiamento morfologico evidenziabile con analisi computazionali delle immagini strutturali MR; un periodo di tre mesi di attività di giocoliere ha portato all'aumento della densità della sostanza grigia nella regione motoria (MT/V5) della corteccia temporale (28). Complessivamente gli studi sopra riportati forniscono un assioma: le caratteristiche morfometriche quantitative possono esser usate come variabile dipendente in studi sulle relazioni tra cervello e comportamento. Una delle caratteristiche di questo approccio strutturale è la possibilità di studiare diverse funzioni di interesse nello stesso individuo, di quantificarle e di conseguenza analizzare le correlazioni struttura-funzione sull'intero cervello.

Relazioni cervello-comportamento mostrate dalla risonanza magnetica funzionale (fMRI)

La mappatura funzionale del cervello consente di misurare – nel tempo e nello spazio – l'attività neurale associata alle specifiche funzioni sensoriali motorie e cogni-

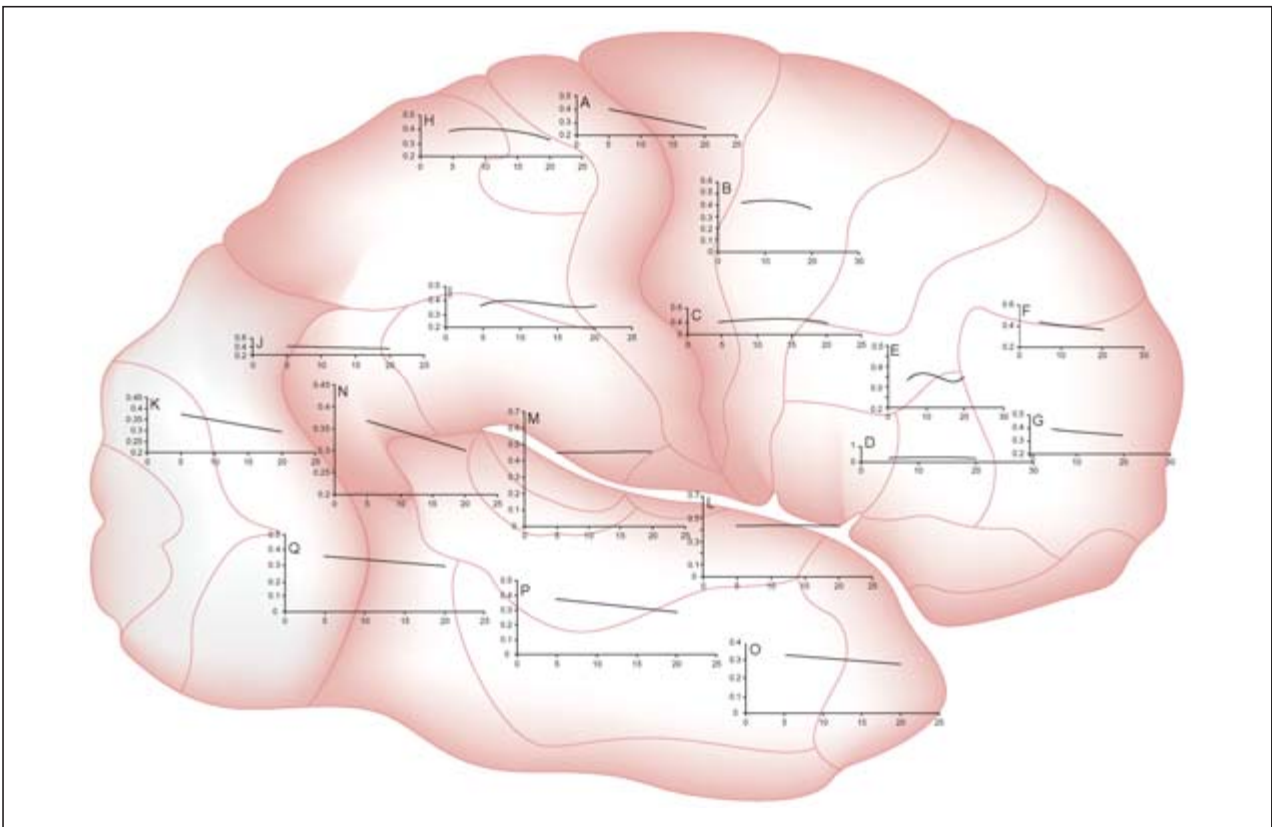



Figura 3.

I cambiamenti correlati all'età nella sostanza grigia corticale. Disegni della regressione del modello misto (sostanza grigia su età) nelle seguenti regioni di interesse: a) giro precentrale e corteccia motoria primaria; b) giro frontale superiore, estremità vicina al solco centrale; c) giro frontale inferiore, estremità posteriore; d) solco frontale inferiore, estremità anteriore nella corteccia prefrontale ventrolaterale; e) solco frontale inferiore nella corteccia refrontale dorsolaterale; f) limite anteriore del solco frontale superiore; g) polo frontale; h) corteccia sensoriale primaria nel giro post-centrale; i) giro supramarginale (BA 40); j) giro angolare (BA 39); k) polo occipitale; l-n) porzioni anteriore, media e posteriore del giro temporale superiore (STG); o-q) punti anteriore, medio e posteriore lungo l'estremità anteriore del giro temporale inferiore. I valori sull'asse x corrispondo alle età (anni), i valori sull'asse y mostrano i volumi della sostanza grigia.

tive. L'approccio più comune è l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale (fMRI); la sua elevata risoluzione spaziale rende questa tecnica ideale per determinare dove avvengono cambiamenti dell'attività neurale nel cervello. La relazione tra segnale fMRI e attività cerebrale comunque, non è diretta. Cambiamenti emodinamici molto probabilmente riflettono la somma di imput post sinaptici eccitatori nel campione di tessuto scansionato (29). Il grado di scarica dei neuroni può anche essere correlato al flusso ematico locale (30,31) ma solo nella misura in cui è collegato linearmente all'input postsinaptico eccitatorio. Inoltre, la neurotrasmissione inibitoria può portare a decrementi indiretti del flusso ematico cerebrale, attraverso i suoi effetti presinaptici sull'eccitazione postsinaptica (32). L'interpretazione del segnale BOLD da un lato, l'uso di fMRI in studi di bambini e adolescenti presenta numerose sfide specifiche di ordine tecnico (ad es. movimento del capo e sua correzione) e di ordine concettuale (es. età vs. performance) (33).

Scoperte relative allo sviluppo: funzione esecutiva e linguaggio

I risultati delle ricerche condotte con risonanza magnetica strutturale (MRI) indicano una maturazione lievemente ritardata della corteccia prefrontale dorsolaterale (figura 3E). Indipendentemente dal fatto che tali cambiamenti legati all'età riflettono una perdita o un guadagno di tessuto (vedi box 3), ci dovremmo aspettare variazioni concomitanti nella funzione cerebrale. Forse ciò è dovuto al fatto che la maggior parte degli studi evolutivi con fMRI si è focalizzata sulle cosiddette funzioni esecutive quali la memoria di lavoro e l'inibizione alla risposta; l'integrità della corteccia prefrontale determina in gran parte la performance in queste abilità. La figura 4 fornisce diversi esempi illustrativi dei cambiamenti evolutivi nelle abilità cognitive principali. Va notato che per molte delle capacità esecutive un bambino di 10 anni sembra riferire significativamente dai propri coetanei ma in grado inferiore rispetto ai più grandi. Queste osservazioni comportamentali sono coerenti con la letteratura fMRI? Sfortunatamente, anche se comprensibilmente, gli studi iniziali fMRI sono stati condotti usando un esiguo numero di soggetti. Per es. a confronto con gli adulti, i bambini sembravano mostrare maggiori risposte BOLD nella corteccia prefrontale durante compiti di memoria verbale (34, 35). In uno studio di compatibilità stimolo-risposta (36), bambini e adulti differivano nella risposta BOLD nei gangli basali e nella regione ippocampale (bambini >adulti); anche in questo studio sono state trovate numerose correlazioni significative in tutti i soggetti tra la performance ed il segnale BOLD. E ultime osservazioni sollevano un'importante questione discussa in diversi studi evolutivi successivi: qual è la fonte primaria di varianza? L'età o la performance del bambino? In uno studio sulla memoria di lavoro visivo-spaziale (37), n = 23, età 7-22 anni), gli incrementi correlati all'età nel segnale BOLD ottenuto nella corteccia prefrontale e parietale sono rimasti anche dopo aver calcolato le differenze inter-individuali nella performance. Simili aumenti BOLD sono stati osservati in queste regioni durante la performance di compiti che coinvolgono alcune forme di inibizione della risposta, tra cui il test di Stroop (38), n= 30, età 7-22 anni), compiti anti-saccadici (39), n= 36, età 8-30 anni), lo stop task (40); n = 17, età 12-40 anni) e, per certi versi, durante la performance di un compito go/no go (41), n = 19, età 8-20 anni; (42), n= 32, età 8-33 anni) e l'Eriksen flanker task (42).

I dati mostrati in figura 4 indicano che i bambini dovrebbero differenziarsi dagli adulti per la loro capacità di impiegare i circuiti neurali pertinenti nel generare le parole. Usando un classico compito di verb-generation (43), Schlaggar et al. (44) hanno abbinato i loro soggetti sia per età (bambini di età 7-10 anni e adulti di età 18-35 anni) o in base alla performance, ed hanno rilevato che la risposta BOLD era correlata alla performance nella regione prefrontale inferiore sinistra e all'età nella corteccia premotoria putativa sinistra. Simili risultati sono stati ottenuti in un ampio campione utilizzando la medesima strategia analitica (45), n= 95, età 7-32 anni), gli incrementi correlati all'età e le diminuzioni nella risposta BOLD sono stati identificati in 40 regioni corticali ma soltanto nella metà di queste regioni si manteneva la differenza tra bambini e adulti dopo aver abbinato performance dei soggetti.

Chiaramente, i futuri studi con fMRI delle funzioni esecutive devono accrescere il potere statistico, sia aumentando il numero dei bambini in ciascun gruppo di età o selezionando due gruppi di bambini sul lato opposto di una "linea divisoria" stabilita in uno studio comportamentale distinto. Gli effetti contraddittori dei cambiamenti correlati all'età nella performance durante lo scan vanno tenuti presenti; gli studi sul linguaggio sopra riportati dimostrano l'importanza di questo aspetto. Potrebbe essere anche utile andare oltre la somministrazione di compiti semplici, che potrebbero non essere sufficientemente impegnativi per un adolescente ed esaminare le funzioni (esecutive) in un contesto più complesso, ad es. sotto la pressione dei coetanei (46).

Scoperte relative allo sviluppo: cognizione sociale

Ritorniamo alle scoperte strutturali. Sembra che, durante l'adolescenza, la maturazione del cervello continua nei sistemi fronto-parietali e all'interno del solco temporale superiore (STS). Inoltre, i cambiamenti correlati all'età nella sostanza bianca continuano in tutto il cervello. Esistono alcune interssanti differenze regionali che potrebbero riguardare i processi alla base della cognizione sociale. Per esempio, le ossevazioni post mortem suggeriscono un aumento significativo nella mielinizzazione, in

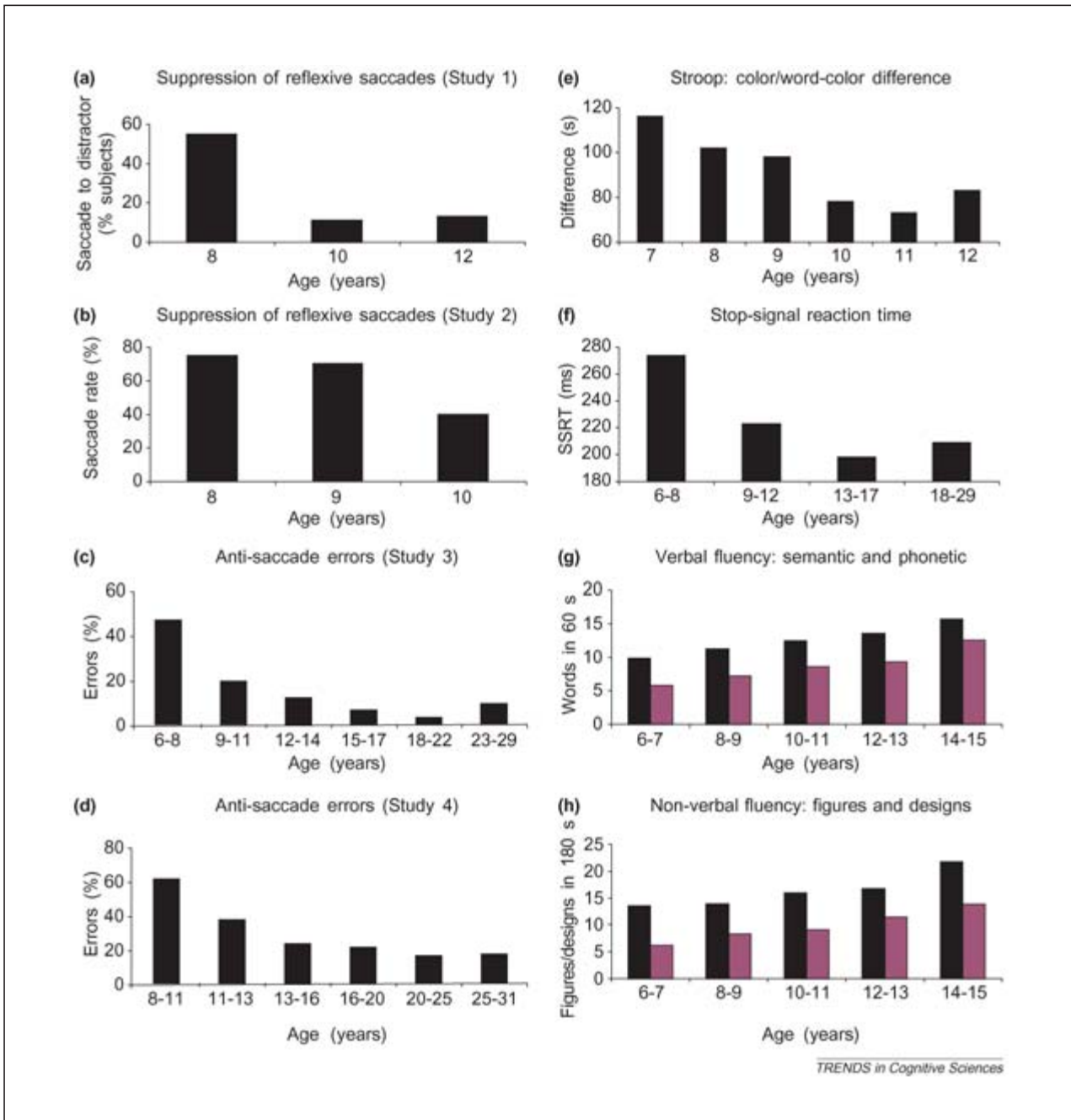



Figura 4.

I cambiamenti correlati all'età nelle funzioni esecutive. (a-d) Risultati di quattro studi sull'inibizione della risposta valutati nel dominio oculomotore. (a) Uno stimolo visivo periferico inaspettato è stato inviato mentre i bambini muovevano i loro occhi lungo un arco lievemente illuminato; viene presentata la percentuale di bambini di 8, 10, e 12 anni (24-26 soggetti per gruppo di età) che non sono stati in grado di sopprimere le saccadi riflesse allo stimolo periferico (81). (b) I bambini sono stati istruiti a mantenere lo sguardo fisso al centro dello schermo del computer mentre venivano inviati stimoli visivi periferici inaspettati; viene illustrata la percentuale di movimenti oculari non soppressa da parte dei bambini di 8, 9 e 10 anni (15-18 soggetti per gruppo di età) (82). (c) Ai soggetti (12-22 soggetti per gruppo di età) è stato chiesto di fissare un determinato punto e, all'apparire di uno stimolo periferico, di guardare al lato opposto; è presente la percentuale di movimenti oculari diretti erroneamente verso il nuovo bersaglio (errori anti-saccadi). Lo stesso compito anti-saccadico di (c) ma qui il punto da fissare è venuto meno 200 ms prima della comparsa del bersaglio periferico, rendendo il compito più difficile (19-43 soggetti per gruppo di età) (84). (e,f) Trend in altri due compiti del controllo inibitorio. Nello Stroop task, ai bambini (12-33 soggetti per gruppo di età) è stato chiesto di attribuire un nome al colore inchiostro di 100 pezze di colore rosso, blu e verde o 100 nomi di colori stampati in un colore inchiostro diverso; in alto appare la differenza di tempo necessaria per completare i due Compiti (colore-parole meno colore-stoffe) (85). Nel compito Stop-signal (f), ai bambini (829-55 soggetti per gruppo di età) è stato detto di smettere di premere un bottone in risposta ad uno stimolo visivo (lettera x oppure o) nel momento in cui udivano un suono (il segnale di "stop"); è presente il minimo ritardo tra l'inizio dello stimolo e il suono necessario per interrompere la risposta, il cosiddetto tempo di reazione al segnale stop (SSRT) (86). (g,h) Trend di sviluppo della capacità verbale e non-verbale (87).Nei due compiti di fluidità verbale (g), ai bambini (soggetti 18-51 soggetti per gruppo di età) è stato chiesto di nominare frutti (fluidità semantica; barre nere) o più parole possibili che iniziavano con "m" (fluidità fonetica; barre viola) in 60 s. Nei due compiti di fluidità non verbale, agli stessi gruppi di bambini è stato chiesto di fare nel più breve tempo possibile, diversi disegni significativi (semantica; barre nere) o figure geometriche lineari (non semantica; barre viola) in 180 s.

tarda adolescenza, delle vie di trasmissione cortico-ippocampali (47), e i risultati in vivo hanno rivelato un incremento nella densità della sostanza bianca lungo la via visiva occipito-temporale ventrale (figura 5°; (48)). Durante l'adolescenza, viene chiesto molto non soltanto ai sistemi esecutivi ma anche ai processi cognitivi in relazione a quelli emotivi. Tale informazione – cioè che le interazioni emotive sono particolamente importanti nel contesto delle interazioni tra coetanei e della elaborazione di stimoli verbali e non verbali. È perciò interessante notare come l'STS contenga una serie di regioni coinvolte durante l'elaborazione di stimoli non verbali, quali quelle del movimento degli occhi e della bocca (49), delle mani (50-52), del corpo (53); ossia di regioni coinvolte nell'elaborazione motoria biologica (figura 5b; (54)). Come suggerito da Allison et al. (55), le interazioni di feedback tra STS e amigdala possono essere essenziali per la discriminazione di varie espressioni facciali e per l'aumento dell'attenzione della risposta neurale agli stimoli salienti dal punto di vista sociale.

Coerentemente con tale meccanismo di "amplificazione", Kilts et al. (56) hanno osservato una risposta neurale notevolmente maggiore alle espressioni dinamiche, rispetto a quelle statiche, della rabbia sia nella STS che nell'amigdala.

Sebbene gli elementi di base della percezione delle facce siano disponibili subito dopo la nascita (57), sia la quantità che la qualità dell'elaborazione delle facce continua per tutta l'adolescenza (58-60). Gli studi con fMRI sullo sviluppo relativi alle espressioni del volto sono coerenti con questo modello. Per esempio, volti felici (non tristi) elicitano la risposta BOLD nell'amigdala nei soggetti adolescenti (61), n =12, età 13-17 anni). Studi relativi a espressioni del viso impaurite indicano che un aumento del segnale BOLD nell'amigdala può essere rilevato negli adolescenti (62), n =12,età 12-17 anni) ma sembra essere relativamente debole (63), n= 12, età 8-15 anni). Questi risultati sono coerenti con recenti dati psicosociali indicando che i bambini sono meno capaci degli adulti di riconoscere la paura nei volti umani (Pollak, comunicazione personale).

Complessivamente, si può dire che gli studi di mappatura del cervello sulla cognizione sociale durante l'adolescenza sono ancora all'inizio. I risultati degli studi con fMRI sopra riportati relativi al "face processing" sono in linea con le evidenze elettrofisiologiche (59); figura 5c) della maturazione continua del circuito neurale relativo e, a turno, la capacità dell'adolescente di estrarre rapidamente i relativi stimoli, per esempio dal viso di un coetaneo. L'uso di stimoli "motori-biologici" nei futuri

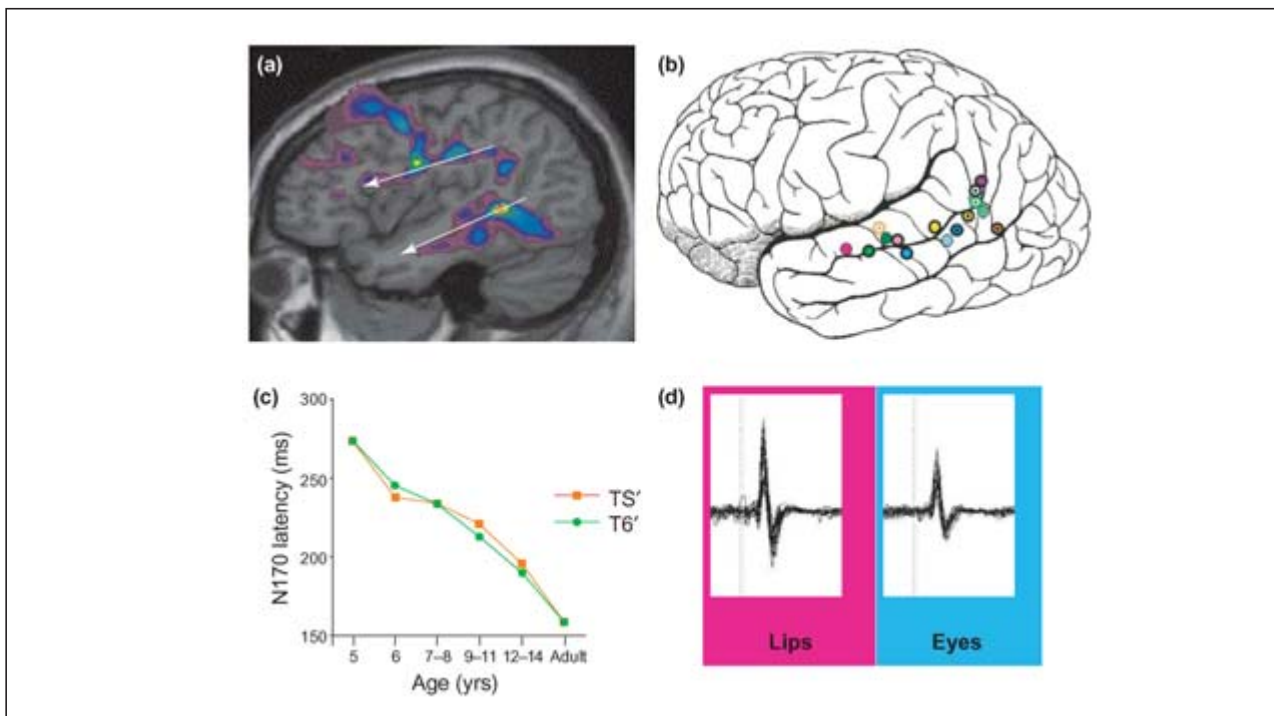



Figura 5.

Il cervello e la cognizione sociale (a) Cambiamenti della densità della materia bianca lungo le vie fronto-temporale (fila sopra) e temporale occipitale (fila sotto) (48); 36 bambini e adolescenti, dai 10 ai 19 anni, sono stati sottoposti a scan almeno due volte (intervallo medio di 3,5 anni). Va notato che i cambiamenti nella via fronto-temporale replicano i dati cross-sezionali originali (16) mentre quelli nella via occipito-temporale indicano la maturazione di un sistema coinvolto nell'elaborazione motoria biologica. (b) Attivazione delle regioni lungo il solco temporale superiore sinistro durante la percezione della mozione biologica da parte dei soggetti adulti (55). (c) I cambiamenti nella latenza, registrati con l'elettroencefalogramma, della risposta corticale alla presentazione di fotografie in bianco e nero di volti (9-14 soggetti per gruppo di età) (59). (d) Modulazione dell'eccitabilità motoria durante l'osservazione di movimenti delle labbra collegati al linguaggio negli adulti; una maggiore ampiezza delle potenzialità evocate dei muscoli è elicitata con la stimolazione magnetica transcranica quando il soggetto guarda qualcun altro parlare (sinistra) piuttosto che muovere gli occhi (destra) (88).

studi con fMRI dell'adolescenza sarà utile per la valutazione della maturazione funzionale dei circuiti neuronali alla base della comunicazione non-verbale. Similmente, l'implementazione di paradigmi costruiti concettualmente su scoperte di sistemi azione-percezione (figura 5d; (64, 65)) aumenterà la nostra comprensione dei sistemi neurali alla base di processi quali la pressione dei pari e le sue variazioni durante l'adolescenza e la prima maturità (fig. 2).

SFIDE E FUTURE DIREZIONI

L'adolescenza è un periodo affascinante dello sviluppo umano; la lotta per l'identità, la scelta di amici e i primi partner sessuali, i percorsi accademici e le vocazioni sono soltanto alcuni esempi di comportamenti complessi che il cervello deve implementare all'inizio dell'età adulta. Oggigiorno abbiamo un'ampia gamma di strumenti che ci aiuteranno a misurare la struttura del cervello e la sua funzione. Questa rassegna ha enfatizzato l'imaging con risonanza magnetica ma ci sono numerose altre tecniche, tra cui la più nota è l'encefalografia elettrica e magnetica, che sono indispensabili per gli studi sulle dinamiche del cervello durante lo sviluppo. Quindi, dove andiamo da qui?

Prima di tutto, l'imaging multimodale faciliterebbe la nostra capacità di integrare le informazioni sullo stato di maturazione dello stesso sistema a livelli diversi; per esempio, possiamo valutare la maturazione strutturale delle vie uditive con alta risoluzione MRI, la grandezza della risposta funzionale allo stimolo uditivo specifico con fMRI, e le dinamiche temporali dello stesso sistema con l'elettroencefalografia. Fare tutto ciò nello stesso soggetto andrebbe a fornire ulteriori prove per spiegare della varianza interindividuale in un comportamento particolare.

Secondariamente, abbiamo bisogno di saperne di più sulla natura del segnale MR strutturale. Come descritto nel box 3, i cambiamenti correlati all'età della sostanza bianca e grigia rivelati in diversi studi potrebbero riflettere variazioni negli elementi cellulari multipli. Per progredire, è essenziale che studi in vivo e post mortem vengano realizzati su animali sperimentali per spiegare che cosa esattamente cambia con l'età. In questo contesto, l'implementazione di nuove tecniche MR, quali l'imaging del tensore di diffusione e il trasferimento di magnetizzazione la tossicodipendenza, la depressione, dovrebbero andare di pari passo con la loro convalida in vivo. Questo è soltanto un modo per chiarire, per esempio, in che misura queste tecniche riescono a valutare i segnali relativi alla mielina.

Terzo, i ricercatori che usano la fMRI devono cercare di stabilire l'affidabilità test-retest di questa tecnica e di accrescere il potere statistico dei loro studi. Questa sarà una sfida: l'ambiente fMRI è insolito e l'esperienza ripetuta del soggetto nello scanner potrebbe influenzare le misure. Un aumentato potere statistico si traduce in un aumentato costo e le agenzie deputate al finanziamento dovranno far fronte a questa sfida.

Infine, avendo raggiunto quanto sopra (e forse di più), gli studenti dallo sviluppo normale e anormale saranno in una posizione invidiabile ad imbarcarsi nel tentativo di spiegare le vie che portano ai "fenotipi" della mappatura del cervello. Si potrebbe associare la ricerca sociale per mappare l'ambiente degli adolescenti e la genetica per mappare i loro geni. Lavoreranno con gli operatori sanitari che si occupano della mente per rivelare la patofisiologia dei disturbi cerebrali che spesso iniziano durante l'adolescenza, incluse serie patologie quali la dipendenza, la depressione e la schizofrenia. Anche se molti di questi studi sono già in corso, i loro risultati dipenderanno per lo più dal modo in cui riusciranno a far fronte alle sfide sopra menzionate.

BIBLIOGRAFIA

1. Bogin, B. (1999) Evolutionary perspective on human growth. Annu. Rev. Anthropol. 28, 109-153.
2. Dean, C. et al. (2001) Growth processes in teeth distinguish modern humans from Homo erectus and earlier hominins. Nature 414, 628-631.
3. Minugh-Purvis, N. and McNamara, K.J., eds (2002) Human Evolution through Developmental Change, Johns Hopkins University Press.
4. Steinberg, L. (2005) Cognitive and affective development in adolescence. Trends Cogn. Sci. (in press).
5. Mountcastle, V.B. (1997) The columnar organization ofthe neocortex. Brain 120,701-722.
6. Toga, A.W. and Thompson, P.M. (2002) New approaches in brain morphometry. Am. J. Geriatr. Psychiatry lO, 13-23.
7. Paus, T. et al. (2001) Maturation ofwhite matter in the human brain: a review of magnetic-resonance studies. Brain Res. Bull. 54, 255--266
8. Giedd, J.N. (2004) Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. Ann N Y Acad Sci. 1021, 77-85.
9. Durston, S. et al. (2001) Anatomical MRI of the developing human brain: what have we learned? J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 40, 1012-1020.
10. Yakovlev, P.I. and Lecours, AR (1967) In Regional Development ofthe Brain in Early Life (Minkowski, A. ed.), pp. 3-70, Blackwell Scientific.
11. Brody, B.A. et al. (1987) Sequence of centraI nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 46, 283-301.
12. Benes, F.M. et al. (1994) Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. Arch. Gen. Psychiatry 51, 477-484.
13. Giedd, J.N. et al. (1999) Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Nat. Neurosci. 2, 861-863.
14. Pfefferbaum, A et al. (1994) A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. Arch. Neurol. 51, 874-887.
15. Reiss, A.L. et al. (1996) Brain development, gender and IQ in children. Avolumetric imaging study. Brain.119, 1763-1774.
16. Paus, T. et al. (1999) Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. Science 283, 1908-1911.
17. Giedd, J.N. et al. (1996) A quantitative MRI study of the corpus callosum in children and adolescents. Brain Res. Dev. Brain Res. 91, 274-280.
18. Giedd, J.N. et al. (1999) Development ofthe human corpus callosum during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 23, 571-588.
19. Pujol, J. et al. (1993) When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. Ann. Neurol. 34, 71-75.
20. Blanton, RE. et al. (2004) Gender differences in the left inferior frontal gyrus in normal children. Neuroimage 22, 628-636.
21. Sowell, E.R et al. (2001) Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during post-adolescent brain maturation. J. Neurosci. 21, 8819-8829.
22. Gogtay, N. et al. (2004) Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 101,8174--8179.
23. Anderson, S.W. et al. (1999) Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. Nat. Neurosci. 2, 1032-1037
24. Golestani, N. et al. (2002) Anatomical correlates of learning novel speech sounds. Neuron 35, 997-1010.
25. Pujol, J. et al. (2002) Anatomical variability ofthe anterior cingulate gyrus and basic dimensions of human personality. Neuroimage 15, 847-855.
26. Schlaug, G. et al. (1995) Increased corpus callosum size in musicians. Neuropsychologia 33,1047-1055.
27. Isaacs et al. (2001) Calculation difficulties in children of very low birthweight: a neural correlate. Brain 124, 1701-1707.
28. Draganski, B. et al. (2004) Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. Nature 427, 311-312.
29. Logothetis, N.K. et al. (2001) Neurophysiological investigation ofthe basis ofthe fMRI signa!. Nature 412,150-157.
30. Heeger, D.J. et al. (2000) Spikes versus BOLD: what does neuroimaging tell us about neuronal activity? Nat. Neurosci. 3, 631-633.
31. Rees, G. et al. (2000) A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5. Nat. Neurosci. 3, 716-723.
32. Mathiesen, C. et al. (1998) Modification of activity-dependent increases of cerebral blood flow by excitatory synaptic activity and spikes in rat cerebellar cortex. J. Physiol. 512, 555--566.
33. Davidson, M.C. et al. (2003) Imaging the developing brain with fMRI. Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. 9, 161-167.
34. Casey, B.J. et al. (1995) Activation of prefrontal cortex in children during a nonspatial working memory task with functional MRI. Neuroimage 2, 221-229.
35. Thomas, K.M. et al. (1999) A developmental functional MRI study of spatial working memory. Neuroimage lO, 327-338.
36. Casey, B.J. et al. (2002) Dissociating striatal and hippocampal function developmentally with a stimulus-response compatibility task. J. Neurosci. 22, 8647-8652.
37. Kwon, H. et al. (2002) Neural basis of protracted developmental changes in visuo-spatial working memory. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99, 13336-13341.
38. Adleman, N.E. et al. (2002) A developmental fMRI study ofthe Stroop color-word task. Neuroimage 16, 61-75.
39. Luna, B. et al. (2001) Maturation ofwidely distributed brain function subserves cognitive development. Neuroimage 13, 786-793.
40. Rubia, K. et al. (2000) Functional frontalisation with age: Mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. Neurosci. Biobehav. Rev. 24, 13-19.
41. Tamm, L. et al. (2002) Maturation of brain function associated with response inhibition. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 41, 1231-1238.
42. Bunge, S.A (2002) Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children: Evidence from fMRI. Neuron 33, 301-311.
43. Petersen, S.E. (1990) Activation of extrastriate and frontal cortical areas by visual words and word-like stimuli. Science 249, 1041-1044.
44. Schlaggar, B.L. et al. (2002) Functional neuroanatomical differences between adults and school-age children in the processing of single words. Science 296,1476-1479.

45. Brown, T.T. et al. (2004) Developmental changes in human cerebral functional organization for word generation. Cereb Cortex. (in press).
46. Gardner, M. and Steinberg, L. Peer influence on risk-taking, risk preference, and risky decision-making in adolescence and adulthood: An experimental study. Dev. Psychol. (in press).
47. Benes, F.M. (1989) Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence. Schizophr. Bull. 15, 585-593.
48. Watkins, K.E. et al. (2002) Maturation of white matter tracts during adolescence: A longitudinal MRI study. Neuroimage 16 (Suppl.) 1718-1719.
49. Puce, A et al. (1998) Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. J Neurosci. 18, 2188-2199.
50. Decety, J. et al. (1997) Brain activity during observation of actions. Influence of action content and subject's strategy. Brain 120,1763-1777.
51. Grezes, J. et al. (1999) The effects of learning and intention on the neural network involved in the perception of meaningless actions. Brain 122, 1875-1887.
52. Beauchamp, M.S. et al. (2002) Parallel visual motion processing streams for manipulable objects and human movements. Neuron 34, 149-159.
53. Bonda, E. et al. (1996) Specific involvement ofhuman parietal systems and the amygdala in the perception of biological motion. J. Neurosci. 16,3737-3744.
54. Allison, T. et al. (2002) Category-sensitive excitatory and inhibitory processes in human extrastriate cortex. J. Neurophysiol 88, 2864-2868.
55. Allison, T. et al. (2000) Social perception from visual cues: role of the STS region. Trends Cogn. Sci. 4, 267-278.
56. Kilts, C.D. (2003) Dissociable neural pathways are involved in the recognition of emotion in static and dynamic facial expressions. Neuroimage 18, 156-168.
57. Goren, C.C. (1975) Visual following and pattern discrimination of face-like stimuli by newborn infants. Pediatrics 56, 544-549.
58. Carey, S. (1992) Becoming a face expert. Philos. Trans. R. Soc. Land. B Biol. Sci. 335, 95-102.
59. Taylor, M.J. et al. (1999) ERP evidence of developmental changes in processing offaces.'Clin. Neurophysiol. 110,910-915.
60. McGivern, RF. (2002) Cognitive efficiency on a match to sample task decreases at the onset of puberty in children. Brain Cogn. 50, 73-89.
61. Yang, T.T. et al. (2003) Amygdalar activation associated with happy facial expressions in adolescents: a 3-T functional MRI study. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 42, 979--985.
62. Baird, A.A et al. (1999) Functional magnetic resonance imaging of facial affect recognition in children and adolescents. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 38,195-199.
63. Thomas, K.M. et al. (2001) Amygdala response to facial expressions in children and adults. Biol. Psychiatry 49, 309--316.
64. Gallese, V. etal. (2004) A unifyingview ofthe basis ofsocial cognition. Trends Cogn. Sci. 8, 396-403.
65. Jackson, P.L. and Decety, J. (2004) Motor cognition: a new paradigm to study self-other interactions. Curr. Opin. Neurobiol. 14, 259-263.
66. Evans, AC. et al. (1993) '3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes'. In Proc. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, pp. 1813-1817, IEEE.
67. Collins, D.L. et al. (1994) Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. J. Computo Assist. Tomogr. 18, 192-205 www.sciencedirect.com.
68. Talairach, J. and 'fuurnoux, P. (1988) Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain, Thieme MedicaI Publishers, New York.
69. Zijdenbos, AP. et al. (2002) Automatic 'pipelinÈ analysis of 3D MRI data for clinical trials. Application to multiple sclerosis IEEE Trans Med Imag 21, 1280-1291.
70. Cocosco, C.A et al. (2003) A fully automatic and robust MRI tissue classification method. Med Image Anal 7, 513-527.
71. Ashburner, J. and Friston, K.J. (2000) Voxel-based morphometry-the methods. Neuroimage 11, 805-821.
72. Collins, D.L. et al. (1995) Automatic 3D model-based neuroanatomical segmentation. Hum. Brain Mapp. 3, 190-208.
73. MacDonald, D. et al. (2000) Automated extraction ofinner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. Neuroimage 11,564--574.
74. Lerch, J. and Evans, A.C. (2004) Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. Neuroimage (in press).
75. Le Goualher, G. et al. (1999) Automated extraction and variability analysis of sulcal neuroanatomy. IEEE Trans. Med. Imaging 18, 206-217.
76. Braitenberg, V. (2001) Brain size and number ofneurons: an exercise in synthetic neuroanatomy. J. Computo Neurosci. IO, 71-77.
77. Braitenberg, V. and Schiiz, A (1998) Cortex: Statistics and Geometry of Neuronal Connectivity, Springer-Verlag.
78. Huttenlocher, P.R (1979) Synaptic density in human frontal cortex: Developmental changes and effects of aging. Brain Res. 163, 195--205.
79. Flechsig, P. (1901) Developmental (myelogenetic) localisation of the cerebral cortex in the human subjects. Lancet 2, 1027-1029.
80. Kaes T. (1907) Die Grosshirnrinde des Menschen in ihren Massen und in ihrem Fasergehalt, Fischer, Jena.
81. Paus, T. (1989) The development of sustained attention in children might be related to the maturation offrontal cortical functions. Acta Neurobiol. Exp. 49, 51-55.
82. Paus, T. et al. (1990) Development of an ability to maintain verbally instructed centraI gaze fixation studied in 8 to IO year old children. Int. J. Psychophysiol. IO, 53-61.
83. Munoz, D.P. et al. (1998) Age-related performance ofhuman subjects on saccadic eye movement tasks. Exp. Brain Res. 121,391-400.
84. Fischer, B. et al. (1997) On the development of voluntary and reflexive components in human saccade generation. Brain Res. 754, 285-297.
85. Armengol, C.G. (2002) Stroop test in Spanish: children's norms. Clin. Neuropsychol. 16, 67-80.
86. Williams, B.R et al. (1999) Development of inhibitory control across the life span. Dev. Psychol. 35, 205-213.
87. Matute, E. et al. (2004) Verbal and nonverbal fluency in Spanishspeaking children. Dev. Neuropsychol. 26,647-660.
88. Watkins, K.E. et al. (2003) Seeing and hearing speech excites the motor system involved in speech production. Neuropsychologia 41, 989-994.

Studio dei meccanismi neuro-cognitivi sottesi alla tossicodipendenza con utilizzo di tecniche avanzate di Risonanza Magnetica ad alto campo

Giada Zoccatelli [1]
Franco Alessandrini [1]
Elisa Bellamoli [2]
Francesco Bricolo [2]
Alberto Beltramello [1]
Giovanni Serpelloni [3]

[1] Servizio di Neuroradiologia Ospedale Civile Maggiore di Verona

[2] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

[3] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

PROGETTO "BRAINSEARCH"

L'unità di Neuroscienze del Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 di Verona, in collaborazione con il Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, ha attivato una serie di studi nell'ambito delle neuroscienze delle dipendenze che hanno dato vita al progetto "Brainsearch", finalizzato a studiare gli effetti della droga sul cervello attraverso diverse tecniche di neuroimmagine. Il progetto si pone l'obiettivo di sostenere le attività di ricerca per la definizione di modelli sperimentali nel campo delle neuroscienze in grado di spiegare il comportamento assuntivo delle persone tossicodipendenti.

Lo studio e l'approfondimento di queste tematiche da parte degli operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze consentirà loro di acquisire informazioni importantissime sui meccanismi fisiopatologici della tossicodipendenza, per arrivare a realizzare percorsi diagnostici mirati e più efficaci.

Il progetto si articola in diverse fasi di studio, per l'analisi della struttura cerebrale sia da un punto di vista anatomico (presenza di eventuali alterazioni del tessuto cerebrale) che funzionale (alterazioni di funzionamento neuronale e metabolico). Le tecniche avanzate di RM permettono infatti di visualizzare con altissima precisione e dettaglio anatomico, eventuali anomalie del tessuto cerebrale non solo dovute alla presenza di danni strutturali (lesioni o displasie corticali), ma anche legate ai meccanismi di interazione biochimica e biofisica delle cellule nervose. Oltre all'esame tradizionale, mediante cui vengono prodotte immagini anatomiche ad elevata risoluzione, le nuove tecniche di RM consentono di valicare le frontiere dell'Imaging puramente morfologico e permettono di indagare l'ambito metabolico-funzionale: in particolare con apparecchiature ad alto campo si ottengono dati sul metabolismo cerebrale (Spettroscopia Multinucleare o MRS), sulla perfusione (Imaging di perfusione o PWI, quest'ultimo mediante tecnica di Arterial Spin Labelling, che fornisce risultati quantitativi anche senza mezzo di contrasto), sull'orientamento e distribuzione tridimensionale dei fasci e fibre della sostanza bianca (Imaging di Tensore di Diffusione o DTI) ed infine sulla funzione cerebrale (RM funzionale o fMRI). L'intrinseca elevata risoluzione spaziale e temporale, unitamente all'assenza di radiazioni ionizzanti ed al mancato ricorso del mezzo di contrasto esogeno, costituiscono ulteriori punti di forza specifici di tali metodiche funzionali.

Risulta chiaro, quindi, come un approfondimento ed un orientamento verso le neuroscienze, anche nel campo delle tossicodipendenze, possa aiutare l'operatore sanitario nel quotidiano rapporto con i pazienti. Sapere infatti cosa

succede durante lo scatenamento del craving e quali funzioni cerebrali vengano coinvolte e alterate, aumenta il grado di autocoscienza nel paziente e nel terapeuta, alla base di una più corretta ed efficace gestione del problema.

IL CRAVING E IL FRONTEGGIAMENTO

Il craving rappresenta il denominatore comune delle dipendenza patologiche ed è associato ad una risposta appresa che collega la droga, e il suo ambiente, ad un'esperienza intensamente piacevole. Per fronteggiamento s'intende invece la capacità di rimandare l'esecuzione della pulsione. Abbiamo quindi, da una parte uno stimolo gratificante ossia la sostanza che agisce da rinforzo poiché artefice di un'esperienza intensamente dominante e dall'altra l'evitamento dell'astinenza. Un fenomeno complesso che investe l'intera sfera cognitiva e comportamentale dell'individuo. Da un punto di vista psico-biologico questa esperienza ha un forte impatto emotivo, e da sempre i ricercatori hanno dimostrato il ruolo primario del sistema limbico (composto principalmente da amigdala ed ippocampo) nell'elaborazione della componente emotiva e quindi il coinvolgimento di queste aree nella tossicodipendenza. Tuttavia, grazie al contributo delle tecniche di neuroimmagine, il fenomeno del craving è stato recentemente studiato individuando il coinvolgimento anche di altre aree cognitive, un vero e proprio circuito neuro-anatomico che parte dal sistema limbico e coinvolge la corteccia cingolata anteriore e la corteccia orbitofrontale. Questo circuito limbico-prefrontale è alla base delle varie funzioni mentali – apprendimento, memoria ed emozioni – che spiegano e sostengono l'uso compulsivo di droga (grafico 1).

Da un punto di vista neuro-anatomico possiamo spiegare il comportamento assuntivo come la risultante di due forze contrapposte. Tali forze sono definite da distinte aree cerebrali che entrano in gioco come "driver" e "controller" nel sostenere ed influenzare il comportamento assuntivo, che avviene laddove il driver ha maggiore forza del controller. È possibile chiedersi se la dipendenza sia un meccanismo dato da una effettiva maggiore forza delle aree del driver (sistema limbico) o da una scarsa o diminuita attività del controller (corteccia frontale).

Tabella 1.

DRIVE	Amidgala Nucleo accumbens Nucleo striato Giro ippocampale
CONTROLLER	Corteccia prefrontale dorsolaterale Corteccia orbito frontale Corteccia cingolata anteriore

Le aree del "drive" comprendono principalmente regioni sottocorticali del sistema limbico (amigdala, nucleo accumbens, nucleo striato e giro ippocampale). Le aree del "controller" comprendono regioni corticali frontali e prefrontali (corteccia prefrontale dorsolaterale, corteccia orbitofrontale e cingolata anteriore).

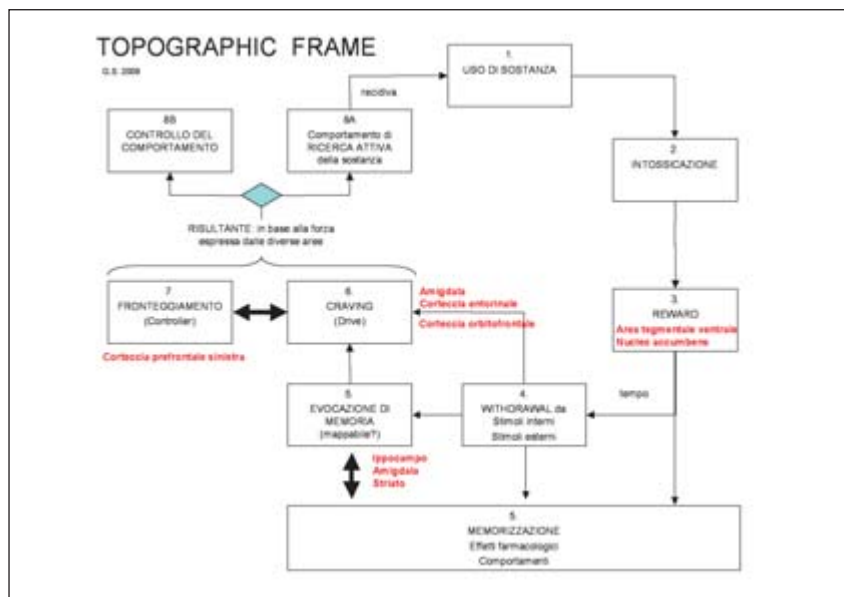



Grafico 1.
Circuito topografico dell'uso e abuso di sostanze stupefacenti. L'uso di sostanze stupefacenti innesca un meccanismo neurocognitivo complesso che coinvolge diverse aree cerebrali. In base alla forza espressa dalle diverse aree, intesa come capacità di fronteggiamento da parte del controller o induzione del craving da parte del drive, ci sarà rispettivamente il controllo del comportamento assuntivo (astinenza) o la ricerca attiva della sostanza (dipendenza) (G. Serpelloni, 2008).

fMRI E USO DI DROGA

La risonanza magnetica funzionale (fMRI), una tecnica di indagine neurofisiologica basata sull'imaging con Risonanza Magnetica Nucleare rivela, con altissima risoluzione, l'attività cerebrale attraverso le variazioni di flusso, volume e ossigenazione del sangue che a loro volta modificano la suscettività magnetica del tessuto. Con l'uso dell' fMRI è stato ampiamente dimostrato come l'uso di droghe sia associato ad un' anomala organizzazione funzionale del cervello. Alcuni studiosi del Dipartimento di Neurobiologia e Biofisica di Hefei (Cina) hanno così focalizzato l'attenzione sulla cosiddetta Default-Mode-Network (DMN), una rete neuronale che si attiva in maniera specifica durante lo stato di riposo cerebrale ed è modulata negativamente durante l'esecuzione di compiti cognitivi. I ricercatori hanno confrontato le immagini di DMN in 14 eroinomani cronici e 13 controlli sani, trovando un'alterata connettività funzionale nel gruppo di tossicodipendenti. In generale i dati di fMRI mostrano un incremento della connettività tra le aree sottocorticali talamiche implicate nel mantenimento del piacere, nella memoria e nella gratificazione; e una ridotta connettività tra la corteccia frontale e prefrontale, regioni deputate al controllo degli impulsi. L'alterata connettività funzionale tra le aree spiega la forte salienza (eccessiva attivazione delle aree sottocorticali) e lo scarso controllo cognitivo (sconnessione delle aree frontali) che i tossicodipendenti mostrano agli stimoli droga-correlati. La tossicodipendenza ha quindi una spiegazione neuro-anatomica di alterato funzionamento cerebrale, indotto da una modifica nella connettività funzionale che mantiene la dipendenza dalla sostanza.

"RESPONDER" E "LOW RESPONDER"

L'Unità di Neuroscienze del Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 di Verona (**http://www.neuroscienzedipendenze.it/**) in collaborazione con il Servizio di Neuroradiologia dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona ha studiato, tramite fMRI, l'attivazione delle regioni cerebrali in soggetti che fanno uso di cocaina. Scopo dello studio è l'identificazione dei substrati neuropsicologici sia del craving da cocaina, sia della capacità di saper resistere al craving (fronteggiamento).

Il campione di studio include pazienti tossicodipendenti (cocainomani) suddivisi in due gruppi, successivamente confrontabili tra loro: pazienti in grado di attuare un fronteggiamento del craving (pazienti "responder") e pazienti non in grado di attuare un fronteggiamento del craving (pazienti "low responder").

Localizzare le aree cognitive coinvolte nella capacità di sopprimere o inibire il desiderio di assunzione di droga significa trovare nuove strategie terapeutiche per la tossicodipendenza da cocaina, oltre che rendere visibili i danni che il cervello subisce.

METODOLOGIA DELLO STUDIO fMRI

Il piacere provato durante l'assunzione di droga è strettamente collegato all'ambiente in cui è avvenuta l'assunzione e questo fa in modo che il craving da cocaina possa essere attivato da stimoli esterni che ne rievochino il ricordo. Sperimentalmente si possono usare degli stimoli collegati all'uso di cocaina (es. immagini o filmati legati all'uso e consumo della sostanza) e stimoli di controllo (es. immagini di natura non correlati alla cocaina).

Nello specifico, sono stati presentati ai soggetti tre video diversi per contenuto: filmati in cui sono presenti scene di consumo di cocaina, filmati paesaggistici (video di controllo) e filmati personalizzati che permettono il fronteggiamento del craving. I video sono stati proiettati all'interno del magnete RM e è stata registrata contemporaneamente l'attività nervosa cerebrale.

Gli stimoli sono stati proiettati attraverso un sistema RM compatibile (monitor a cristalli liquidi e occhiali montati sopra la bobina per l'encefalo) mentre il paziente rimane sdraiato all'interno del magnete (Scanner Magnetom Allegra, Siemens, 3.0 Tesla).

Fonte: Unità di Neuroscienze Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona

Figura 2.
Visualizzazione 3D dell'attivazione corticale in un paziente "low responder" durante la visione di video sull'uso di cocaina e successivo fronteggiamento del craving. Durante il craving si attivano i nuclei sottocorticali e la corteccia frontale destra (immagine a sinistra). Durante il fronteggiamento si attiva la corteccia cingolata anteriore e orbitofrontale bilaterale (immagine a destra).

Durante la condizione di "craving", dove il soggetto "low responder" sperimenta un forte desiderio di assunzione della sostanza, si sono fortemente attivate la corteccia occipitale bilaterale, i nuclei sub-talamici (sistema limbico) e la corteccia frontale destra (Figura 2). La forte salienza dello stimolo ha attivato l'area occipitale, mentre i nuclei sottocorticali (ippocampo, nucleo striato e talamo) e la corteccia frontale destra riflettono il coinvolgimento del sistema di ricompensa attivato dal craving. Durante il fronteggiamento del craving il paziente attiva la corteccia cingolata anteriore e la corteccia orbitofrontale bilaterale, aree conosciute per essere coinvolte nel controllo comportamentale d'inibizione degli impulsi. Il paziente "responder" nella medesima condizione di craving, attiva precocemente la corteccia prefrontale dorso laterale sinistra (figura 3). Durante il fronteggiamento il paziente mostra una ulteriore e più estesa attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra e della corteccia orbitofrontale bilaterale. La precoce attivazione delle aree corticali deputate al controllo degli impulsi nel paziente "responder", sembra essere alla base della capacità del soggetto di resistere maggiormente al craving e al rischio di ricadute, rispetto al paziente "low responder". In termini cognitivi quindi, la più forte strategia difensiva dai comportamenti assuntivi sembra attivare precocemente le aree del controller corticale, già durante il craving.

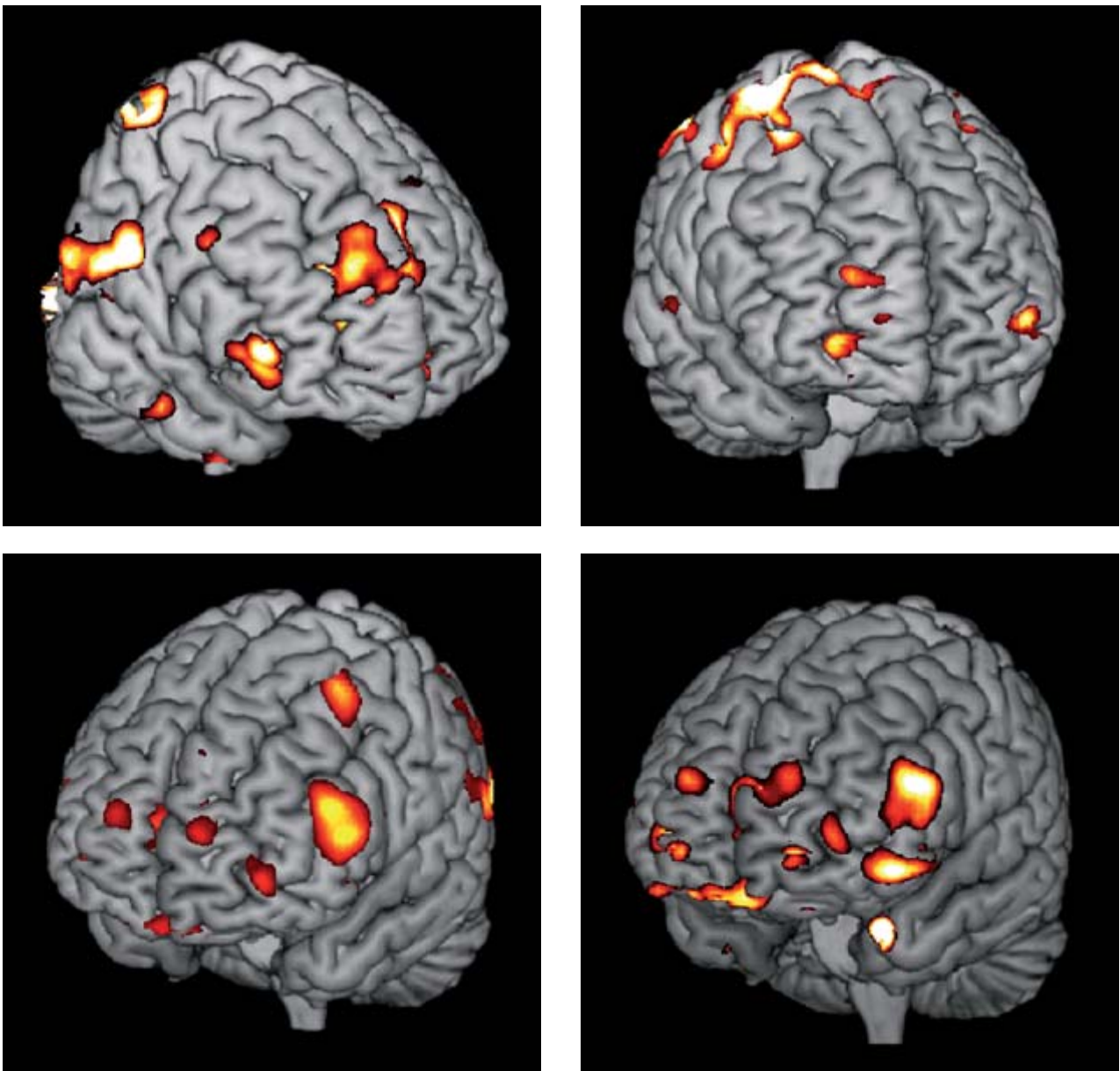



Figura 3.

Visualizzazione 3D dell'attivazione corticale in un paziente "Responder" durante la visione di video sull'uso di cocaina e successivo fronteggiamento del craving. Durante il craving si attivano i nuclei sottocorticali e la corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (immagine a sinistra). Durante il fronteggiamento si attiva la corteccia cingolata anteriore e orbitofrontale bilaterale (immagine a destra).

ANALISI DELLA STRUTTURA CEREBRALE

Lo studio delle alterazioni cerebrali si configura come un successivo completamento delle acquisizioni con fMRI, e necessita di acquisizioni volumetriche di RM per lo studio di parametri quantitativi (ad esempio, analisi dello spessore corticale del tessuto cerebrale), al fine di valutarne le caratteristiche morfometriche. L'utilizzo di macchinari RM ad alto campo magnetico permette di ottenere immagini dettagliate della struttura cerebrale, analizzabili poi da software dedicati per la visualizzazione e il confronto delle diverse componenti cerebrali (materia grigia e bianca). Questi parametri, integrati e correlati a quelli ottenuti dagli screening neuropsicologici atti a valutare le funzioni cognitive, permettono di avere informazioni scientifiche su tutte le strutture corticali e sottocorticali. Nello specifico, lo studio dello spessore corticale unitamente alle indagini strutturali tramite ricostruzione delle fibre di sostanza bianca (Diffusion Tensor Imaging, DTI), dello studio dei metaboliti cerebrali (Spettroscopia, MRS) e delle variazioni di flusso sanguigno cerebrale (Arterial Spin Labeling, ASL), permette di arrivare ad una precoce definizione dei marker neurali che caratterizzano un cervello che assume o ha assunto droghe.

ALTERAZIONI DELLO SPESSORE CORTICALE

Il primo studio che esamina l'influenza dell'uso della cannabis sulla "girificazione" del cervello, ossia la formazione dei giri e dei solchi cerebrali, è stato pubblicato da un team di ricercatori spagnoli che hanno studiato la morfologia del cervello in un campione di trenta ragazzi utilizzando la RM (Mata et al. 2010), per determinare se gli adolescenti e i giovani che ne fanno uso abbiano anomalie cerebrali. I ricercatori hanno confrontato la conformazione strutturale dell'encefalo di questi ragazzi con un gruppo di quarantaquattro volontari sani.
I risultati ottenuti dalla ricostruzione della morfologia cerebrale hanno dimostrato che assumendo cannabis, si assiste ad una riduzione dei solchi cerebrali in entrambi gli emisferi, oltre ad uno spessore corticale più sottile nel lobo frontale destro.

La formazione dei giri e dei solchi del cervello rappresenta un normale processo evolutivo, mentre l'uso di cannabis in giovane età sembra portare ad importanti alterazioni morfologiche e asimmetrie emisferiche, che si manifestano attraverso una rallentata girificazione cerebrale. Un cervello sotto l'effetto della cannabis sembra infatti rallentare o alterare il suo normale processo evolutivo, mostrando una morfologia prematura, simile per struttura ad un cervello di età inferiore rispetto alla propria tappa evolutiva.

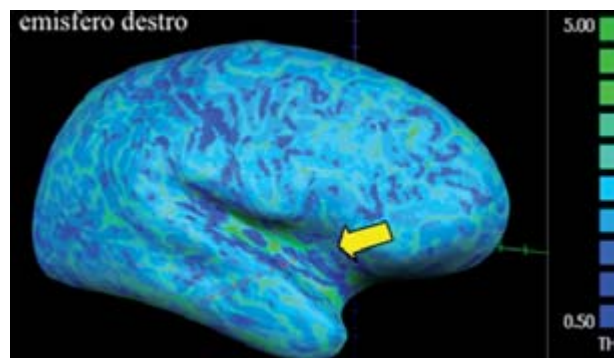
Sono stati reclutati presso l'Unità di Neuroscienze di Verona alcuni giovani ragazzi che fanno uso quotidiano o settimanale di cannabis. Grazie all'utilizzo di una RM ad alto campo magnetico (3.0 Tesla), è stato possibile ottenere una mappa dello spessore della corteccia cerebrale di questi giovani. La mappa è stata confrontata con quella ottenuta da un gruppo di ragazzi di pari età non dipendenti da droghe. I risultati hanno mostrato una netta riduzione dello spessore corticale (aree in blu nella Figura 4) soprattutto nelle regioni temporo-mesiali e parietali, nei ragazzi che fanno uso di cannabis. Le regioni temporo-mesiali normalmente coinvolte nelle capacità di memoria e di apprendimento risultano quindi alterate, assieme alle aree di controllo motorio (lobo parietale). Si spiegano così i deficit comportamentali (apatia, rallentamento motorio) e cognitivi (smemoratezza, rallentamento del pensiero) il più delle volte riscontrati nei soggetti che fanno uso di cannabis.

Fonte: Unità di Neuroscienze, Dipartimento Dipendenze ULLS 20 Verona (Work in progress)

Figura 4.
Rappresentazione tridimensionale della mappa di spessore corticale dell'emisfero destro. La mappa mostra il grado di spessore della corteccia in adolescenti che fanno uso di cannabis. La scala colorimetrica a destra dell'immagine indica, in millimetri, lo spessore nelle diverse aree. Le zone blu corrispondono alle aree cerebrali con più ridotto spessore (aree temporo-mesiali indicate dalla freccia). La perdita di tessuto corticale in queste aree causa deficit nella capacità di memorizzazione e di apprendimento.

SPETTROSCOPIA MULTINUCLEARE DELL'ENCEFALO

La spettroscopia con tecnica di Risonanza Magnetica (MRS) è un metodo di studio neuroradiologico non invasivo di recente applicazione clinica che consente di ottenere informazioni metaboliche e istologiche ultrastrutturali in vivo del tessuto in esame. Le prime applicazioni medico-biologiche risalgono agli anni settanta, applicate allo studio dei liquidi biologici.

Solo nell'ultimo decennio vi è stato un rapido e progressivo utilizzo della MRS in ambito clinico, grazie allo sviluppo di software che integrano le comuni apparecchiature RM e che consentono di acquisire questo tipo di informazioni in tempi contenuti. La spettroscopia RM dell'encefalo permette di ottenere informazioni sulla funzione cerebrale identificando diversi metaboliti sulla base del loro contenuto protonico. Il principio chimico-fisico su cui verte la metodica si basa sul principio se-

condo cui una determinata specie chimica presenta diverse frequenze di risonanza in rapporto all'ambiente molecolare a cui è chimicamente legato. In altri termini, differenti molecole possono essere rilevate e distinte in base alle loro diverse frequenze di risonanza.

Il segnale di spettroscopia viene rappresentato da un insieme di "picchi" che identificano le diverse molecole, disposti lungo un asse cartesiano in base alle varie frequenze di risonanza di ciascuna molecola. Il grafico che si ottiene viene chiamato "spettro". La Spettroscopia all'idrogeno (1H-MRS) rappresenta oggi la metodica principalmente utilizzata a scopo clinico perché permette di ottenere spettri ad alta risoluzione e consente di individuare numerosi metaboliti cerebrali con diverso significato biochimico, variabili secondo i parametri di acquisizione e il tipo di sequenza utilizzati.

Stephanie Licata e Perry Renshaw hanno recentemente pubblicato una revisione degli studi che hanno utilizzato la Risonanza Magnetica con Spettroscopia all'idrogeno (1H-MRS) per indagare gli effetti sul cervello provocati dalle sostanze d'abuso.

È da tempi relativamente recenti che la 1H MRS è stata utilizzata anche nella ricerca sull'abuso di sostanze, e inizia ad essere riconosciuta come valida integrazione degli strumenti di imaging cerebrale (MRI, PET, SPECT).

DROGHE E CAMBIAMENTI BIOCHIMICI

Dalla revisione della letteratura pubblicata da Licata e Renshaw (2010) risulta che gli studi sull'abuso di droghe che hanno impiegato la 1H MRS hanno identificato cambiamenti biochimici nel cervello. Le alterazioni più costanti tra le varie classi di sostanze sono la riduzione dell'N-Acetil-aspartato (NAA) e l'aumento del mio-inositolo (mI). L'NAA viene considerato un indice del buon funzionamento dei neuroni; la sua scomparsa è infatti legata alla morte neuronale. Il mI, invece, è una molecola semplice che agisce come regolatore del volume cellulare. Dagli studi emergono inoltre grandi variazioni anche nei livelli di colina (Cho), un indice dello stato di degradazione delle membrane, di creatina (Cr), un indice del metabolismo energetico cerebrale e di vari aminoacidi. Questi studi forniscono la prova che le sostanze d'abuso possono avere un profondo effetto sulla salute dei neuroni, sul metabolismo energetico, sui processi infiammatori, sul turnover della membrana cellulare, e sulla neurotrasmissione.

Questi cambiamenti biochimici possono essere alla base della neuropatologia nel tessuto cerebrale che dà origine ai deficit cognitivi e comportamentali associati alla tossicodipendenza.

Conoscendo la concentrazione intracellulare di questi metaboliti si valuta la funzionalità di diverse vie metaboliche quali: il sistema glutamminergico e GABAergico, il metabolismo energetico, la osmoregolazione del sistema nervoso centrale, oltre alla cellularità neuronale e gliale.

Presso il Servizio di Neuroradiologia dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona, è stata fatta un'analisi dei principali metaboliti cerebrali e dei loro rapporti in un gruppo di pazienti che usano cannabis. Sono state utilizzate 2 sequenze di spettroscopia (TE=135 ms e TE= 80ms) con una RM ad alto campo. Le sequenze di MRS sono state posizionate in modo da campionarie la cortec-

Fonte: Unità di Neuroscienze, Dipartimento Dipendenze ULLS 20 Verona (Work in progress)

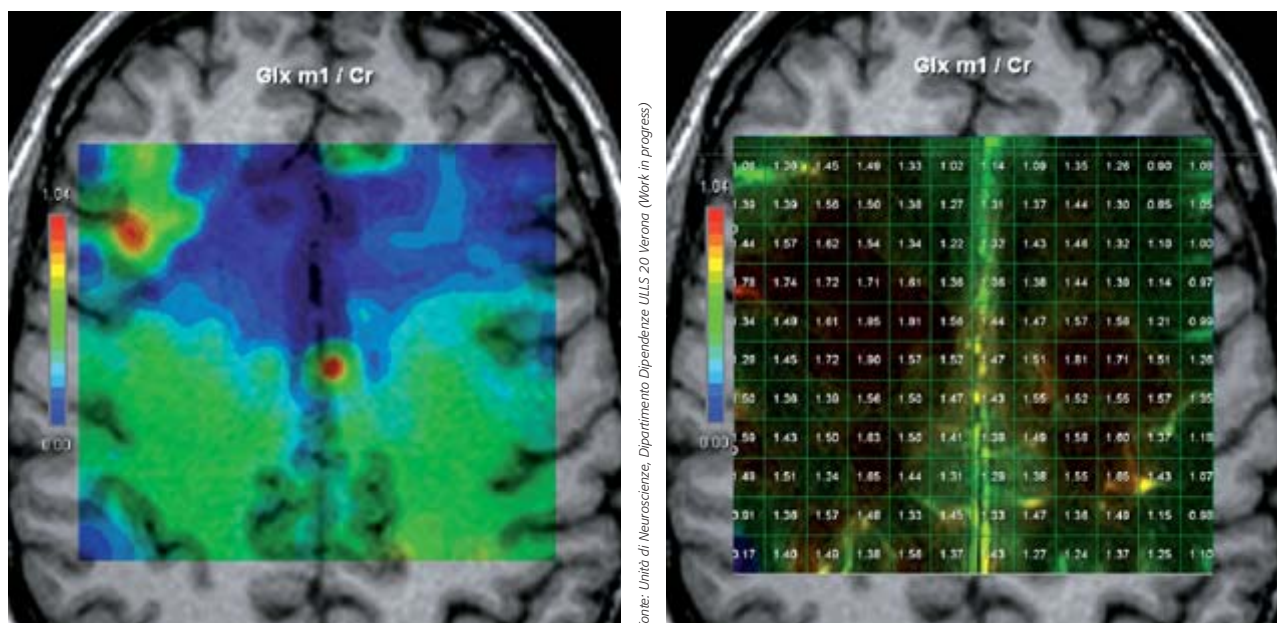



Figura 5.
L'immagine a sinistra mostra una forte riduzione del Glutammato/Glutammina (area in blu) a livello della Corteccia Cingolata Anteriore in un soggetto di 15 anni che fa uso di cannabis. L'immagine a destra mostra invece la normale concentrazione degli stessi metaboliti in un soggetto di pari età che non fa uso di cannabis (area in verde).

cia cingolata anteriore. L'uso di un magnete ad alto campo ha permesso di identificare in modo dettagliato i principali metaboliti (NAA, Cr, Cho, mI). I risultati hanno fornito importanti informazioni in particolare su un particolare tipo di metabolita, il glutammato.

Il glutammato (Glu) viene il più delle volte rilevato assieme alla glutammina (composto Glx); la glutammina come il mio-inositolo è un marcatore astrocitario e viene convertita in glutammato, che rappresenta il più importante e diffuso metabolita eccitatorio del Sistema Nervoso Centrale. Nei soggetti che fanno uso di cannabis, la MRS ha mostrato una considerevole riduzione dei valori di Glx a livello della corteccia cingolata anteriore. Questi risultati preliminari sono ancora in fase di studio: sono necessari ulteriori approfondimenti per definire con precisione i meccanismi alla base dell'alterato metabolismo riscontrato. Tuttavia, questi dati rappresentano la base di partenza per una importante riflessione, circa i reali deficit che l'uso di cannabis porta al funzionamento cerebrale.

DTI E ALTERAZIONI DELLA SOSTANZA BIANCA CEREBRALE

Una ricerca del 2008 di Ashtari e collaboratori, ha utilizzato le scansioni di un tipo di Risonanza Magnetica chiamato Diffusion Tensor Imaging (DTI) che misura i movimenti delle molecole d'acqua attraverso i tessuti cerebrali. I pattern anomali di diffusione dell'acqua che sono stati trovati in adolescenti e giovani adulti con una storia di uso frequente di cannabis suggeriscono un danno o un arresto dello sviluppo della guaina mielinica che circonda gli assoni dei neuroni. Sono state evidenziate quindi anomalie cerebrali diffuse che coinvolgono in particolare aree ancora in fase di sviluppo durante gli anni dell'adolescenza, soprattutto la connessione fronto-temporale tramite il fascicolo arcuato. Il fascicolo arcuato comprende il fascio di fibre che connette due importanti aree cerebrali responsabili della produzione (area di Broca nel giro frontale inferiore) e della comprensione (area di Wernicke nel giro temporale superiore) del linguaggio. Sebbene i dati di questo studio debbano essere ritenuti preliminirari perché le anomalie potrebbero riflettere l'uso combinato di marijuana e alcol, le conclusioni della ricerca supportano l'ipotesi che l'uso cronico di cannabis durante l'adolescenza possa effettivamente alterare la normale traiettoria delle fibre di connessione del cervello, con importanti ripercussioni sul trasferimento delle informazioni neuronale e quindi alterazioni del funzionamento cognitivo.

ANALISI DELLA PERFUSIONE CEREBRALE

La misura in vivo dell'emodinamica regionale cerebrale ha enormi potenzialità cliniche, dal momento che esiste una stretta relazione tra funzionalità fisiologica, metabolismo e apporto locale di sangue.

In vari lavori (Tucker KA e coll.) si sono evidenziate le alterazioni metaboliche cerebrali correlate alle compromissioni cognitive in soggetti dipendenti dalla cocaina. Tucker ha utlizzato la SPECT, una tecnica di medicina nucleare che utilizza traccianti radioattivi, per misurare i livelli di perfusione ematica delle aree cerebrali coinvolte nella capacità di prendere decisioni "decision making", dopo somministrazione del test neuropsicologico Iowa Gambling Task (OGT) a pazienti cocainomani. I livelli più bassi di perfusione ematica nella corteccia cingolata anteriore, nel giro frontale medio e superiore, e nella corteccia prefrontale ventromediale in soggetto cocainomani, rispetto ai controlli sani, correlava positivamente con le più basse prestazioni degli stessi soggetti al test OGT.

In un altro studio, la Professoressa N. Volkow del NIDA ha mostrato con tecnica PET come la cocaina riduce la perfusione sanguigna cerebrale, particolarmente nelle aree della corteccia frontale, anche dopo 100 giorni di astinenza dalla sostanza (figura 6).

Rispetto alle comuni tecniche nucleari, la CASL (Continuous Arterial Spin Labeling) permette di studiare in modo assolutamente non invasivo le variazioni di flusso sanguigno. Questa tecnica di RM, risulta facilmente applicabile in studi di neuroscienze, con la possibilità di molteplici acquisizioni senza rischi per il soggetto.

L'Unità di Neuroscienze di Verona ha sottoposto alcuni pazienti con dipendenza da cocaina e marjiuana ad

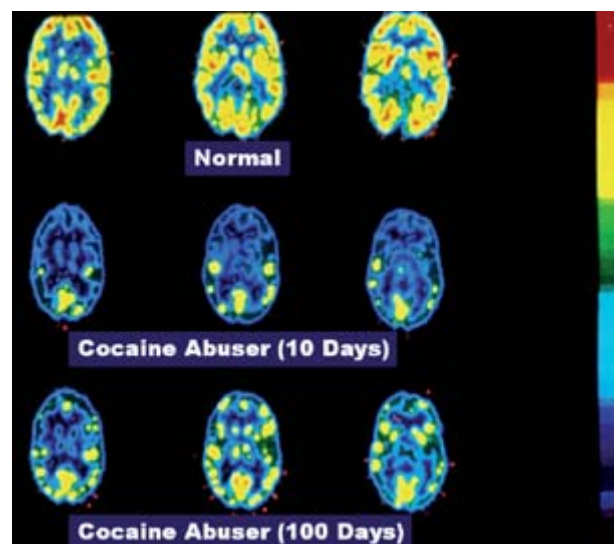



Figura 6.
La figura in alto mostra un cervello sano, che non consuma cocaina, con un normale metabolismo (aree in giallo e rosso). La figura al centro mostra invece il ridotto metabolismo cerebrale (aree in blu) di un soggetto in astinenza da cocaina da 10 giorni. Lo stesso soggetto, dopo 100 giorni di astinenza mostra ancora un ridotto flusso sanguigno cerebrale nelle aree frontali (aree in blu). Il consumatore di cocaina, nonostante la prolungata astinenza dalla sostanza, mostra un lento recupero del normale metabolismo cerebrale (effetti negativi a lungo termine della cocaina sul cervello).
Fonte: *Brookhaven National Laboratory*.

Fonte: Unità di Neuroscienze, Dipartimento Dipendenze ULLS 20 Verona (Work in progress)

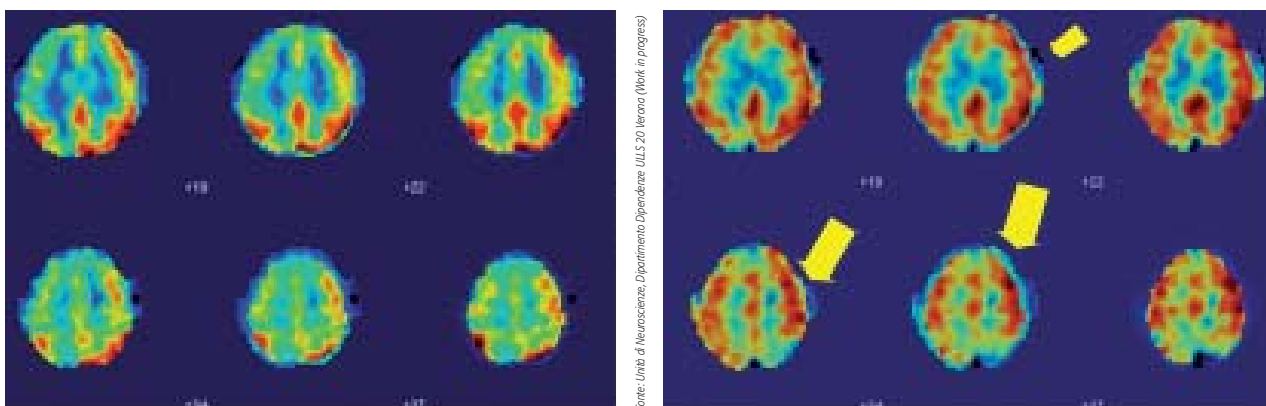



Figura 7.
Mappe di perfusione cerebrale mediante tecnica CASL. A sinistra viene rappresentata la perfusione cerebrale di un cocainomane, in condizione basale (a riposo). La mappa a destra mostra la perfusione sanguigna cerebrale dello stesso soggetto dopo visione di stimoli sul consumo di cocaina (craving). Come evidenziato dalle frecce gialle, è ben visibile l'aumento del flusso sanguigno a livello della corteccia, in particolare nella zona frontale. L'induzione del desiderio ad assumere droga ha quindi un corrispettivo neurofisiologico di aumento del metabolismo cerebrale corticale.

un esame RM con sequenza CASL. È stato misurato il metabolismo basale, i termini di flusso sanguigno cerebrale, durante una condizione di risposo. Il paziente rimane dentro lo scanner RM ad occhi chiusi, senza alcuna stimolazione sensoriale. Successivamente viene detto al paziente di aprire gli occhi e osservare un video sull'uso di cocaina o cannabis, a seconda della sostanza d'abuso. Dopo la stimolazione visiva viene misurato nuovamente il metabolismo cerebrale.

I risultati preliminari su alcuni di questi pazienti, mostrano una alterazione del flusso sanguigno cerebrale rispetto alla condizione basale. Nello specifico, si assiste ad un aumentato flusso sanguigno nella corteccia occipitale, attribuibile alla forte salienza dello stimolo visivo che cattura l'attenzione del paziente, e delle regioni corticali frontali. L'aumentato desiderio di assunzione della sostanza, conseguente alla stimolazione visiva e alla variazione del metabolismo cerebrale nelle aree di induzione del craving, evidenziano lo stretto legame tra stimoli "droga-correlati" e dipendenza.

CONCLUSIONI

L'obiettivo principale dello studio sulle alterazioni cerebrali con RM è quello di fornire importanti informazioni sulla presenza di alterazioni della sostanza grigia (alterazioni e deficit neuronali), della sostanza bianca cerebrale (casi di leucoencefalopatia spongiforme già segnalata in soggetti che fanno uso di eroina inalata) e dei meccanismi metabolici nei processi infiammatori dell'encefalo, che si sviluppano con l'uso di droghe. Le tecniche avanzate di neuroimmagine nel campo delle neuroscienze forniscono così nuove e sempre più chiare prove scientifiche, delle modificazioni che, qualsiasi tipo di droga, può portare nell'organismo di chi ne fa uso. La dipendenza è una malattia complessa ma curabile, che colpisce le funzioni cerebrali e modifica il comportamento. L'uso di droghe altera la struttura e le funzioni cerebrali provocando cambiamenti che persistono nel tempo, anche dopo l'interruzione dell'uso, oltre a esporre le persone al rischio di sviluppare numerosi altri disturbi fisici e mentali legati agli effetti tossici delle droghe stesse.

Proprio perché la tossicodipendenza coinvolge così tanti aspetti della vita personale di un individuo, non esiste un unico trattamento efficace in assoluto. Ogni paziente ha necessità e problemi particolari che richiedono un'adeguata combinazione di trattamenti terapeutici, interventi e servizi per un positivo reinserimento nella famiglia, nella società, nel mondo lavorativo.

La ricerca scientifica e la pratica clinica hanno dimostrato l'importanza dell'assistenza continua per il trattamento della dipendenza, con una varietà di approcci integrati nelle comunità diurne e residenziali. Le nuove scoperte scientifiche nell'ambito dell'epigenetica, sull'influenza genetica e dell'ambiente sulla funzione e sulla espressione dei geni, integrate con le attuali evidenze scientifiche offrono numerose opportunità in ambito clinico, per la prevenzione e la cura della tossicodipendenza: l'opportunità di migliorare la diagnosi, di monitorare la progressione di un eventuale alterazione cerebrale e valutare l'efficacia di nuove terapie farmacologiche e comportamentali.

BIBLIOGRAFIA

1. Ashtari M., Cervellione K., Cottone J., Kester H., Roofeh D., Ardekani B., Kumra S. Effect of Marijuana on Adolescent Brain: A Voxelwise Diffusion Analysis with Fiber Tractography. *American Society of Neuroradiology*, New Orleans, June 2008
2. Bendszus, M., et al., 2001. Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: Correlation with clinical and neuropsychological data. *American Journal of Neuroradiology* 22(10): 1926-1 932
3. Birken D.L., and Oldendorf, W.H., 1989. N-acetyl-L-aspartic acid: A literature review of a compound prominent in 1 H-N M R spectroscopicstudies ofbrain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 13(1): 23-31
4. Bolla K.I., et al., 2003. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage* 19(3): 1085-1094
5. Downer E.J., Campbell V.A. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? *Drug Alcohol Rev* 2010;29:91–98
6. Kaufman J.N." et aL, 2003. Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience* 23(21):7839-7843
7. Kreibich A.S., Briand L., Cleck J.N., Ecke L., Rice K.C., Blendy J.A., Stress-induced potentiation of cocaine reward: a role for CRF R1 and CREB *Neuropsychopharmacology*. 2009 Nov; 34(12): 2609-1
8. Jayanthi S., Buie S., Moore S. Heavy marijuana users show increased serum apolipoprotein C-III levels: evidence from proteomic analyses. *Molecular Psychiatry*, 2010, 15: 101-112
9. Yang S., Salmeron B.J., Ross T.J., Xi Z.X., Stein E.A., Yang Y. Lower glutamate levels in rostral anterior cingulate of chronic cocaine users - A (1) H-MRS study using TE-averaged PRESS at 3 T with an optimized quantification strategy. *Psychiatry Res*. 2009 Dec 30;174(3): 171-6
10. Licata S.C., Renshaw P.F. Neurochemistry of drug action. Insights from proton magnetic resonance spectroscopic imaging and their relevance to addiction. *New York Academy of Sciences* 1187 (2010) 148-171
11. Liu, X., et al., 1998. Smaller volume of prefrontallobe in polysubstance abusers: A magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology* 18(4): 243-252
12. Ma N., Liu Y., Li N., Wang C.X., Zhang H., Jiang X.F. Addiction related alteration in resting-state brain connectivity. *Neuroimage*, 49 (2010): 738-744
13. Martín-Santos R., Fagundo A.B., Crippa J.A., Atakan Z., Bhattacharyya S., Allen P. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychological Medicine*, 2010(3) 40: 383-398
14. Mata I., Perez-Iglesias R., Roiz-Santiañez R., Tordesillas-Gutierrez D., Pazos A., Gutierrez A., Vazquez-Barquero J.L., Crespo-Facorro B. Gyrification brain abnormal it ies associated w it h adolescence and early-adulthood cannabis use . *Brain research* (2010) 297-304
15. Maze I., Covington H.E., Dietz D.M. et Al. *Essential Role of the Histone Methyltransferase G9a in Cocaine-Induced Plasticity*. *Science* 2010, Vol. 327(5962): 213-216
16. Morón J.A. e Green T.A. *Exploring the molecular basis of addiction: drug-induced neuroadaptations. Neuropsychopharmacology* (2010) 35, 337-338
17. Noonan M.A., Bulin S.E., Fuller D.C., Eisch A.J. Reduction of Adult Hippocampal Neurogenesis Confers Vulnerabil it y in an Animal Model of Cocaine Addiction. *The Journal of Neuroscience*, January 6, 2010, 30(1): 304-315
18. Pierce R.C., Vanderschuren LJMJ. (2010). Kicking the habit: the neural basis of ingrained behaviors in cocaine addicition. *Neuroscience and biobehavioral review*. *In press*
19. Risinger R.E., et al., 2005. Neural correlates ofhigh and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage* 26(4): 1097-1108
20. Ross B.; Kreis R.; and Ernst, T., '992. Clinical tools for the 90S: Magnetic resonance spectroscopy and metabolite imaging. *European Joumal of Radiology* 14(2): 128-140
21. Saunders B.T., Robinson T.E.. A Cocaine Cue Acts as an Incentive Stimulus in Some but not Others: Implications for Addiction. *Biol Psychiatry* 2009
22. Schlaepfer T.E., et al., 2006. Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse. *Intemational journal of Neuropsychopharmacology* 9(2): 147-153
23. Tucker KA, Potenza MN, Beauvais JE, Browndyke JN, Goltschalk PC, Kosten TR. Department of psychiatry, Yale University School of Medicine. *Biol Psychiatry*, 2004 Oct 1; 56(7): 527-30. New Haven, USA
24. Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S., Logan J., Gatley S.J., Hitzemann, R., Chen A.D., Dewey S.L., and Pappas N. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 386:830-833, 1997
25. Volkow N.D., Wang G.J., Fischman M.W., Foltin R.W., Fowler J.S., Abumrad N.N., Vitkun S., Logan J., Gatley S.J., Pappas N., Hitzemann R.; and Shea, C.E. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 386: 827-830, 1997
26. Volkow N.D., et al., 2001a. Low level ofbrain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: Association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American joumal of Psychiatry* 158(12): 2015-2021
27. Warner T.D., et al., 2006. Diffusion tensor imaging of frontal white matter and executive functioning in cocaine-exposed children. *Pediatrics* 118(5): 2014-2024
28. Wexler B.E., et al., 2001. Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *American Journal of Psychiatry* 158(1): 86-95.

La tossicodipendenza e le sue basi neurobiologiche: le evidenze di neuroimaging rispetto al ruolo della corteccia frontale

R. Z. Goldstein [1]
Nora D. Volkow [2]

[1] Brookhaven National Laboratori, Upton, NY
[2] National Institute on Drug Abuse (NIDA)

Obiettivo

Gli studi dei processi neurobiologici alla base della tossicodipendenza si sono focalizzati principalmente sulle strutture limbiche sottocorticali. In questo articolo gli autori hanno valutato il ruolo delle strutture corticali frontali nella tossicodipendenza.

Metodo

Viene proposto un modello integrato di tossicodipendenza che comprende l'intossicazione, l'abuso, l'astinenza e il craving.

Questo modello e i risultati degli studi di neuroimaging sui processi comportamentali, cognitivi ed emotivi che sono alla base della tossicodipendenza sono stati utilizzati per analizzare il coinvolgimento delle strutture frontali nella tossicodipendenza.

Risultati

La corteccia orbitofrontale e il giro del cingolo anteriore, che sono regioni connesse, dal punto di vista neuroanatomico, con le strutture limbiche, sono le aree corticofrontali maggiormente implicate nella tossicodipendenza. Sono attivate nei soggetti affetti da dipendenza durante l'intossicazione, il craving e l'abuso e vengono disattivate durante l'astinenza.

Queste regioni sono anche coinvolte nelle funzioni cognitive di alto livello e motivazionali, quali la capacità di rintracciare, aggiornare e modulare la salienza di uno stimolo rinforzante come funzione del contesto e dell'aspettativa e la capacità di controllare e inibire le risposte.

Conclusioni

Questi risultati implicano che la dipendenza sottintende i processi cognitivi ed emotivi regolati dalla corteccia, che porta a sopravvalutare i fattori rinforzanti della droga e a sottovalutare i fattori rinforzanti alternativi, e i deficit del controllo inibitorio alle risposte alla droga.

Questi cambiamenti nella dipendenza, che gli autori chiamano I-RISA, espandono il concetto tradizionale di dipendenza dalla droga che enfatizza le risposte al piacere e alla ricompensa mediate dal sistema limbico.

Titolo originale:
"Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex" -
(Am J Psychiatry 2002; 159: 1642-1652)

Traduzione a cura di:
Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20

La dipendenza è un processo complesso di malattia del cervello che deriva da una intossicazione dalla droga ricorrente ed è modulata da fattori genetici, dello sviluppo, esperienziali e ambientali. I cambiamenti neurobioogici che accompagnano la tossicodipendenza sono ben conosciuti. Mentre fino a poco tempo fa si riteneva che la dipendenza coinvolgesse in maniera predominante i processi di ricompensa mediati dai circuiti limbici (vedi per es. la sindrome da mancanza di ricompensa 1), i risultati di recenti studi di neuroimaging hanno implicato aree aggiuntive del cervello, in particolare la corteccia frontale. Vengono qui sintetizzati i risultati di studi di neuroimaging e incorporati con risultati di studi preclinici che indicano una base per un modello integrato di tossicodipendenza.

La maggior parte degli studi di imaging si sono concentrati sul coinvolgimento della dopamina nel processo della tossicodipendenza poiché la capacità delle droghe d'abuso di aumentare le concentrazioni di dopamina nelle regioni cerebrali limbiche è considerato cruciale per i loro effetti rinforzanti (2,3). L'aumento della dopamina tuttavia, di per sé insufficiente a rispondere al processo della dipendenza, poiché le droghe d'abuso aumentano la dopamina sia nei soggetti "naive" che in quelli dipendenti. Infatti, nel caso della dipendenza da cocaina, la potenza della dopamina indotta dalla sostanza aumenta, e l'intensità delle proprietà rinforzanti della sostanza riferite (i cosiddetti "high"), sembrano essere inferiori nei soggetti dipendenti piuttosto che nei "naive" (4). È probabile che il coinvolgimento della dopamina nella dipendenza venga mediato per mezzo di cambiamenti funzionali e strutturali in circuiti che vengono modulati attraverso la dopamina, inclusa la corteccia frontale. A supporto di questo suggerimento sono le scoperte di diversi studi di imaging con risonanza magnetica volumetrica che documentano i cambiamenti morfologici nel lobo frontale in varie forme di tossicodipendenza. Per esempio, le perdite di volume del lobo frontale sono state identificate nei soggetti dipendenti da cocaina (5,6), nei soggetti alcolisti (7-9) e in quelli dipendenti da eroina (5). L'ultimo studio ha osservato delle correlazioni negative tra i volumi prefrontali normalizzati e gli anni d'uso sia di cocaina che di eroina, che implica un effetto cumulativo di abuso di sostanze sui volumi frontali. Un supporto aggiuntivo viene fornito da studi effettuati su ratti. Per esempio, è stato dimostrato recentemente che l'autosomministrazione di cocaina, ma non di cibo, porta a cambiamenti morfologici nei dendriti e nelle spine dendritiche nella corteccia prefrontale e nel nucleus accumbens (10). L'attivazione della dopamina, come osservato durante la somministrazione dell'amfetamina, sopprime anche l'inibizione dell'amigdala attraverso la corteccia mediale prefrontale, portando possibilmente ad una disinibizione delle risposte affettive guidate dai sensi (11). Un simile processo potrebbe aver luogo nella dipendenza umana, nella quale i processi prefrontali alto-basso (vedi ref. 12) sono ridotti, liberando comportamenti che sono normalmente tenuti sotto stretto controllo e reazioni che simulano lo stress nelle quali il controllo inibitorio viene sospeso e il comportamento guidato dallo stimolo viene accentuato.

Se la corteccia frontale e le sue funzioni supervisorie sono davvero regolate dal basso nella dipendenza umana, la rilevanza dei processi motivazionali, cognitivi più elevati e di auto-controllo a questa afflizione non può essere ingrandita. In modo specifico, proponiamo che i comportamenti e gli stati motivazionali associati che sono il centro della tossicodipendenza sono distintamente i processi di perdita dei comportamenti auto-diretti/determinati verso le formule automatiche guidate da sensori e l'attribuzione di primaria importanza verso l'abuso di droghe a spesa di altri stimoli di ricompensa disponibili. Ipotizziamo che questi stati sono dapprima evocati alla presenza della droga d'abuso o di stimoli condizionati alla droga ma poi diventano tendenze all'azione cronica, che contribuiscono alla ricaduta/ all'abbuffata (compulsione comportamentale), e alla ricaduta/craving (compulsione mentale, cioè ossessività), rispettivamente. Noi perciò concettualizziamo la tossicodipendenza come sindrome della compromessa inibizione della risposta e dell'attribuzione dell'importanza e il nome di sindrome "I-RISA" della tossicodipendenza.

La sindrome I-RISA comprende quattro cluster di comportamenti che sono interconnessi in un feedback di circuito positivo (figura 1) e dipende dal funzionamento dei circuiti prefrontali vis-a-vis il circuito di ricompensa subcorticale.

Figura 1.
Manifestazioni comportamentali della sindrome della tossicodipendenza dell'I-RISA.

LA SINDROME I-RISA DELLA TOSSICODIPENDENZA

L'intossicazione da droga

Il processo di somministrazione di droga a breve termine è tradizionalmente associato alle più alte concentrazioni extracellulari di dopamina nelle regioni cerebrali limbiche, in particolare, il nucleo accumbens (13,14). C'è comunque, la prova di aumentate concentrazioni di dopamina nelle regioni frontali (15).

Il craving da droga

Il craving è associato alla risposta appresa che collega la droga e il suo ambiente al piacere o ad un'esperienza intensamente dominante. I substrati neuroanatomici per il consolidamento di questa memoria è probabile che coinvolgano l'amigdala (16,17) e l'ippocampo (18), ma l'attivazione del circuito talamo-orbitofrontale e il cingolo anteriore potrebbe essere un elemento significativo nell'attuale accezione di craving (19).

Somministrazione compulsiva di droga

L'autosomministrazine compulsiva di droga negli individui dipendenti ha luogo quando la droga non viene più percepita come piacevole e in presenza di reazioni fisiche avverse alla droga (20). Questo processo di perdita di controllo e di abuso della sostanza è associato ai circuiti dopaminergici, seriotoninergici e glutamatergici e probabilmente coinvolge l'attivazione del circuito talamo-orbitofrontale e il giro cingolato anteriore.

L'astinenza da droga

La somministrazione ricorrente di droga e la conseguente astinenza produce sospensione dei circuiti comportamentali che culminano nella disforia, nell'anedonia e nell'irritabilità (23), contribuendo possibilmente alla ricaduta (24,25). È probabile che questi cambiamenti comportino la sospensione dei circuiti corticali frontali e dei neurotrasmettitori che includono la dopamina, la serotonina e il fattore di rilascio della corticotropina.

COINVOLGIMENTO DELLA CORTECCIA FRONTALE

Intossicazione

Qui è contenuta una revisione dei risultati degli studi di neuroimaging che hanno valutato gli effetti della somministrazione della droga sulle misure funzionali, quali il metabolismo del glucosio e il flusso sanguigno cerebrale durante l'intossicazione dalla droga, e la maggior parte di questi studi hanno impiegato una singola esposizione alla sostanza. Tali studi hanno mostrato un metabolismo del glucosio inferiore in tutto il cervello, compresa la corteccia frontale, durante l'intossicazione da cocaina, da morfina, o da alcol (27-30).

Al contrario, l'intossicazione da marijuana è associata con livelli più elevati di metabolismo del glucosio nella corteccia prefrontale, nella corteccia orbitofrontale, e nello striato nei consumatori di marijuana ma non nei non-consumatori (31). In modo simile, è stato riportato un metabolismo più veloce nella corteccia prefrontale, nel cingolo anteriore, nella corteccia orbitofrontale, e nello striato nei consumatori di cocaina dopo la somministrazione sequenziale di metilfenidato per via endovenosa, che i consumatori di cocaina riportano essere simile alla cocaina per via endovenosa (19). Dovrebbe essere osservato che l'attivazione nella corteccia orbitofrontale è stata osservata soltanto nei soggetti nei quali il metilfenidato induceva un craving intenso e nella corteccia prefrontale nei soggetti nei quali aumentava il tono dell'umore.

Studi che misurano gli effetti della somministrazione della sostanza a breve termine sul CBF hanno riferito unanimemente livelli più elevati di CBF prefrontale durante l'intossicazione da nicotina (32), da marijuana (33), da alcol (34-36). Inoltre, l'attivazione della corteccia prefrontale destra durante l'intossicazione da alcol, è stata associata ad euforia (35) e durante l'intossicazione da marijuana con il senso soggettivo di intossicazione (33); al contrario, un minor CBF di cocaina in tutto il cervello, inclusa la corteccia frontale, un effetto che potrebbe essere attribuito agli effetti vasocostrittori della cocaina (37).

Studi di mappatura durante l'intossicazione dalla sostanza con l'imaging a risonanza magnetica funzionale (fMRI) per misurare la risposta dipendente dal livello di ossigenazione del sangue (BOLD), hanno riferito l'attivazione della corteccia prefrontale e del giro cingolato anteriore durante l'intossicazione da cocaina, un effetto che è stato fortemente correlato con le proprietà rinforzanti della droga (38). Gli studi relativi alla somministrazione di nicotina hanno dimostrato inoltre l'attivazione della corteccia frontale e del giro cingolato anteriore che coincide in tempo con l'esperienza soggettiva del "rush" e dell'"high" (39).

Le discrepanze nei modelli di attivazione riportati potrebbero riflettere gli effetti vasoattivi specifici delle droghe o la differenza nel corso temporale dei processi misurati (studi sul metabolismo, 30 minuti; studi CBFacqua, 60 secondi; studi BOLD, 3-5 secondi). Poiché gli studi sul metabolismo e CBF-acqua sono limitati dalla scarsa risoluzione temporale, il metodo BOLD potrebbe essere adatto per valutare la relazione tra i cambiamenti regionali e gli effetti comportamentali indotti dalla sostanza, quali il "rush" e l'"high". D'altro canto, il metodo BOLD è limitato dalla sua sensibilità ai cambiamenti vasoattivi che potrebbero aver luogo durante la somministrazione della sostanza.

Per sintetizzare, la maggior parte degli studi mostrano l'attivazione nella corteccia prefrontale e del giro cingolato anteriore durante l'intossicazione dalla droga du-

rante l'uso sia dei metodi CBF che BOLD. Inoltre, l'attivazione prefrontale sembra essere associata alla percezione soggettiva dell'intossicazione, gli effetti rinforzanti della sostanza, o l'aumento del tono dell'umore. È anche interessante che nel caso della marijuana o del metilfenidato, l'attivazione delle regioni frontali è stata osservata in modo predominante nei consumatori ma non nei soggetti non consumatori. Questo indica che le regioni prefrontali e il cingolo anteriore sono coinvolte nel processo di intossicazione e che la loro risposta alle droghe è in parte relativa ad esperienze precedenti di sostanze.

CRAVING E ABUSO

La somministrazione acuta di droga non è necessaria per l'attivazione della corteccia frontale negli individui precedentemente esposti alla droga scelta, nella quale, a causa dell'esposizione precedente, il craving da solo è possibilmente sufficiente per attivare i circuiti frontolimbici. In questo modo, sono stati dimostrati maggiori livelli di attivazione del cervello (CBF, metabolismo del glucosio, o BOLD) nelle aree frontolimbiche, principalmente nella corteccia prefrontale e nel cingolo anteriore, nei consumatori di cocaina esposti a videotape in cui venivano raffigurati stimoli correlati alla droga (40-44). Il craving auto-riportato è correlato in modo significativo con i cambiamenti del metabolismo del glucosio nella corteccia prefrontale dorsolaterale in uno studio (42) e con l'estensione spaziale dell'attivazione nella corteccia prefrontale e del cingolo anteriore in un altro (43). In tutti e cinque gli studi, lo stimolo correlato alla droga ha elicitato il craving soltanto nei consumatori di cocaina e non nei soggetti di confronto, ancora una volta puntando all'importanza della precedente esperienza di droga.

Il meccanismo che sottende il craving potrebbe comportare il richiamo di esperienze precedenti cariche dal punto di vista emozionale. Infatti, il craving è correlato con l'attivazione dell'amigdala in uno studio (42), e l'attivazione della corteccia orbitofrontale è stata osservata quando i consumatori di cocaina richiamavano e descrivevano il loro metodo personale per preparare la cocaina ma non quando hanno descritto il loro albero genealogico in uno studio del nostro laboratorio (45) (figura 2).

Inoltre, il craving potrebbe prevedere l'anticipazione di una futura rincompensa della droga. Il ruolo della corteccia prefrontale dorsolaterale nell'anticipazione dell'autosomministrazione immediata è stato suggerito preceden-

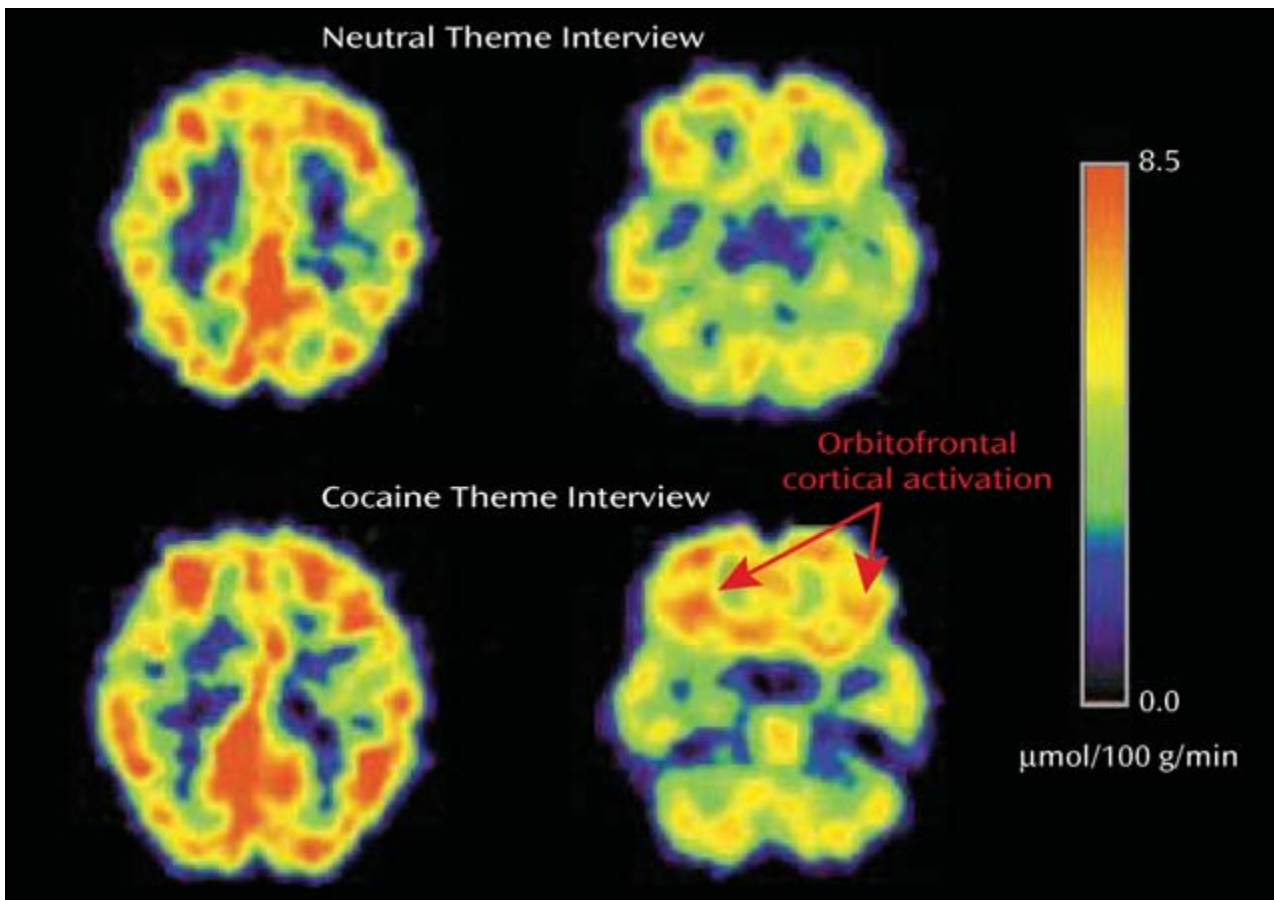



Figura 2.
L'attivazione corticale orbitofrontale nei consumatori di cocaina attivi durante una intervista riguardante la cocaina e una intervista su un tema neutro, come misurato dalla PET FDG

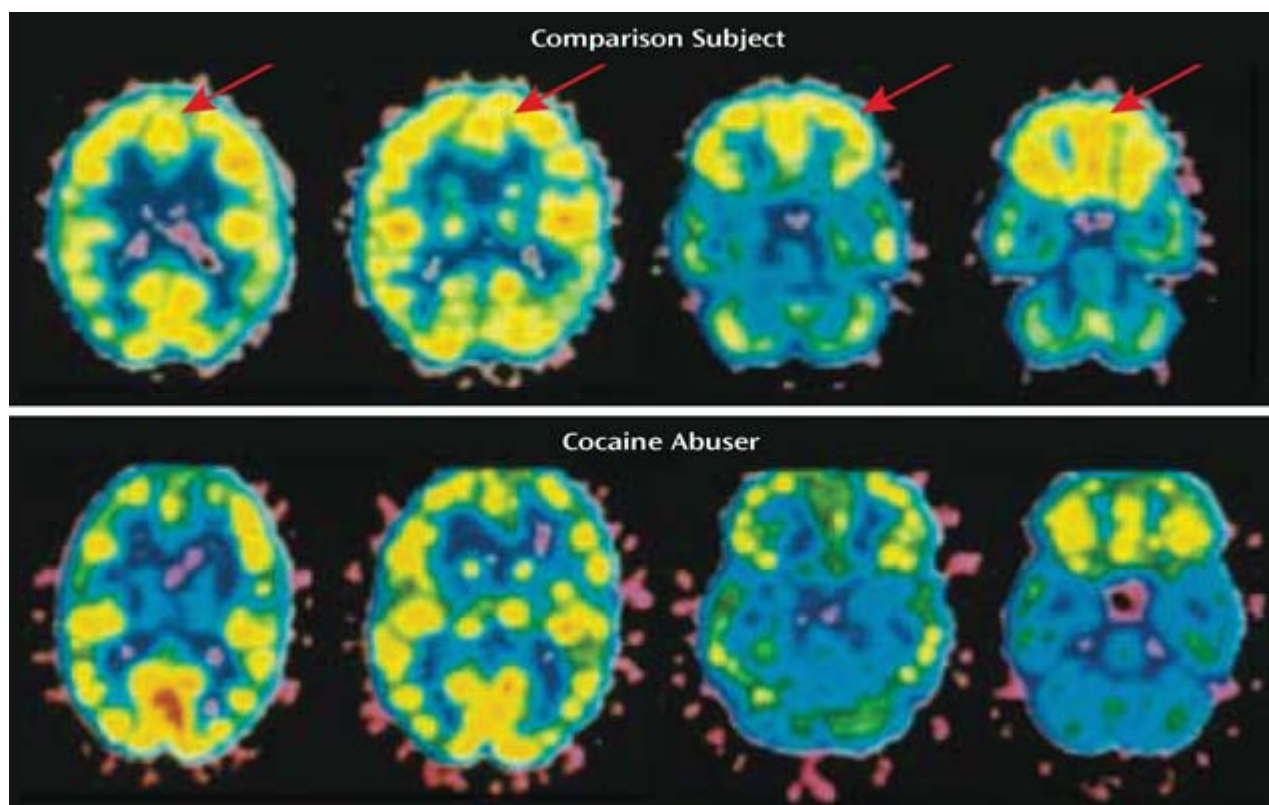



Figura 3.
Il metabolismo del glucosio relativo è più ridotto nella corteccia prefrontale e nel giro del cingolo anteriore di un consumatore di cocaina rispetto a quello di un soggetto normale del gruppo di controllo

temente (42), anche se la dissociazione del craving dall'anticipazione e di entrambe dall'attuale esperienza di droga non è stata supportata. Tuttavia, l'attuale esperienza della sostanza potrebbe essere correlata con più attivazioni circoscritte rispetto alla fase di anticipazione (42), in linea con l'evidenza di una simile dissociazione di anticipazione dall'esperienza sensoriale (tattile) effettiva (46).

Un'altra linea di evidenza che supporta il ruolo della corteccia frontale nel craving deriva da studi condotti subito dopo la durata dell'uso di droga dei soggetti. Per esempio, abbiamo dimostrato un più elevato metabolismo cerebrale del glucosio, incluso nella corteccia orbitofrontale e nello striato, nei consumatori di cocaina testati durante la precedente astinenza (< 1 settimana dall'ultimo uso di cocaina) rispetto ai soggetti del gruppo di controllo (47). Questi più elevati livelli erano proporzionali all'intensità del craving, tali che maggiore è il metabolismo più forte è il craving da sostanza. Un ruolo centrale per il craving nell'attivazione della corteccia orbitofrontale è stato inoltre indicato dai risultati di uno studio proveniente dal nostro laboratorio nel quale il metilfenidato ha aumentato la corteccia orbitofrontale ed il metabolismo dello striato soltanto nei soggetti in cui è aumentato il craving (19).

Resta il problema che il craving da cocaina non è una misura diretta dell'uso compulsivo di cocaina, e, infatti, la sua associazione con l'uso di droga e la ricaduta continua ad essere un handicap (48) dimostrando il coinvolgimento della corteccia orbitofrontale nell'autosomministrazione compulsiva di droga richiederebbe un'indagine del consumatore durante l'uso effettivo nel quale la fornitura di sostanza è illimitata. In modo alternato, un paradigma che simula un comportamento compulsivo (quale il gampling quando è chiaramente non più benefico) potrebbe offrire inestimabili intuizioni nei circuiti sottostanti la perdita di controllo nella dipendenza.

ASTINENZA

Anomalie nella corteccia umana associate all'astinenza da cocaina nei consumatori regolari di cocaina sono stati documentati nel 1988 nel nostro laboratorio (49). Abbiamo dimostrato che i valori del CBF relativo per la corteccia frontale laterale risultavano molto più bassi nei consumatori di cocaina rispetto ai soggetti del gruppo di controllo. Nello studio di follow up i consumatori attivi di cocaina mostravano differenze nel metabolismo del glucosio cerebrale tra i consumatori di cocaina testati nel giro di 1 settimana dall'ultimo uso di cocaina e i consumatori di cocaina testati 2-4 settimane dopo l'ultimo uso di cocaina (47). Interessante il fatto che il metabolismo del glucosio era maggiore nella corteccia orbitofrontale e nello striato nel gruppo precedente rispetto ai soggetti normali di confronto. Durante l'astinenza protratta (1-6 settimane dal-

l'ultimo uso), il metabolismo cerebrale è stato riscontrato essere inferiore nei consumatori di cocaina rispetto ai soggetti del gruppo di controllo, un effetto che risultava più accentuato nella corteccia frontale (figura 3) (50).

Studi relativi ai consumatori di alcol hanno fornito evidenze simili. Per esempio, anomalie del metabolismo del glucosio (incluse nella corteccia frontale) sono state documentate in soggetti alcolisti diversamente sani con una durata media di astinenza di 11 giorni (51). Da studi sul metabolismo cerebrale è emersa una riduzione persistente del metabolismo striatale in seguito ad un'astinenza da alcol protratta più a lungo (52). Inoltre, i soggetti alcolisti hanno mostrato una minore sensibilità al ridotto metabolismo indotto da lorazepam, una benzodiazepina che facilita la neurotrasmissione dell'acido gamma-amminobutirrico nel circuito striatale-talamo-corteccia orbitofrontale durante una prima detossificazione (1-4 settimane) (53) e nella corteccia orbitofrontale durante una detossificazione protratta (8-11 settimane) (54), indicando degli adattamenti di lunga durata correlati alla droga in queste aree cerebrali. Sono state documentate inoltre, anomalie persistenti del cingolo anteriore (54) successive alla disintossicazione da alcol. Una ridotta attività nella corteccia prefrontale nei soggetti alcolisti durante la disintossicazione è stata documentata inoltre, in altri laboratori utilizzando gruppi di studio (alcolisti Cloninger 2° tipo) e tecniche (tomografia computerizzata ad emissione di singoli fotoni) leggermente diversi (55).

I soggetti alcolisti mostrano una minor sensibilità nel circuito striatale-talamo-cortico-orbitofrontale verso l'agonista della serotonina m-clorofenilpiperazine, che costituisce l'evidenza dell'importanza della serotonina in queste anomalie (56). Studi del nostro laboratorio si focalizzano inoltre sulla rilevanza della dopamina nell'astinenza. In un primo tempo documentiamo come i consumatori di cocaina durante la prima astinenza (fino ad un mese dall'ultimo uso di cocaina) e l'astinenza protratta (fino a 4 mesi dall'ultimo uso di cocaina), la risposta dopaminica striatale o la disponibilità del recettore era notevolmente inferiore (4,57,58) rispetto ai soggetti normali di confronto. Abbiamo riportato inoltre, una riduzione del recettore della dopamina D2 striatale relativa ai consumatori di eroina (59) e di metanfetamina (60) e nei soggetti alcolisti (61) (figura 4).

Inoltre, una riduzione dei livelli dei recettori D2 striatali è stata riscontrata in associazione ad un ridotto metabolismo nella corteccia orbitofrontale e nel giro del cingolo anteriore nei soggetti dipendenti da cocaina (58) (figura 5) e nella corteccia orbitofrontale nei consumatori di metanfetamine (62). Infine, è stato dimostrato un aumento del metabolismo nel giro del cingolo anteriore in risposta al metilfenidato, che innalza la dopamina bloccando il trasportatore della dopamina (19), fornendo ulteriore supporto al ruolo di una ridotta attivazione della dopamina nell'ipometabolismo frontale della dipendenza.

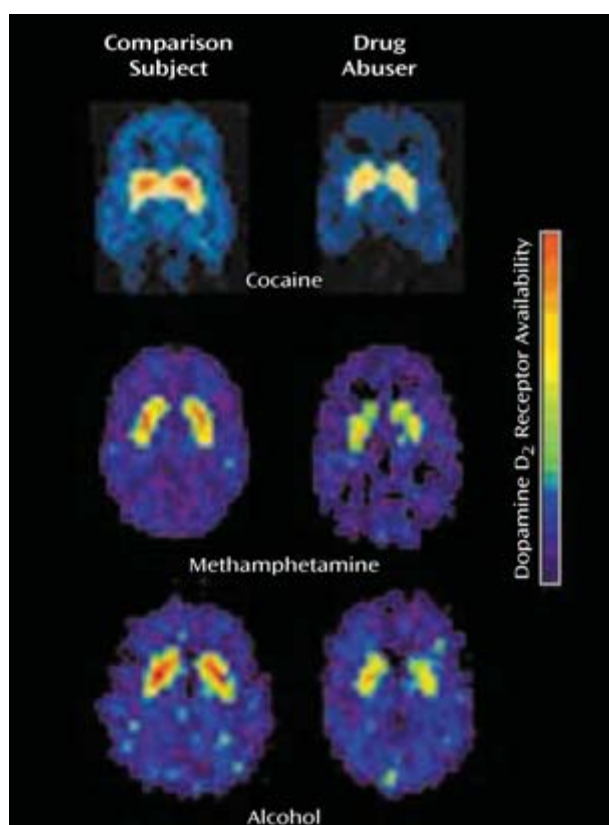



Figura 4.
Riduzione del recettore della Dopamina D2 striatale che si lega nei consumatori di sostanze durante l'astinenza da cocaina, da metanfetamina, e da alcol nei soggetti normali del gruppo di confronto.

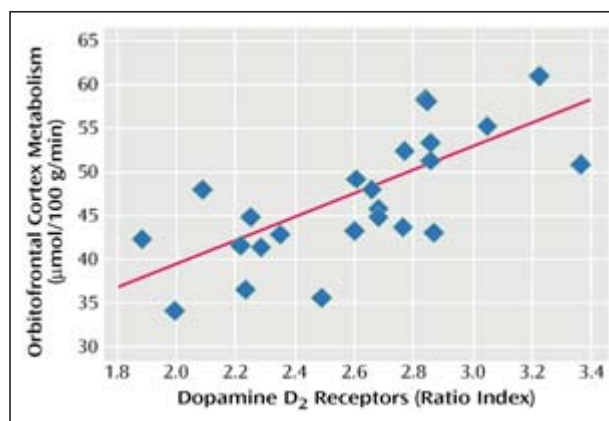



Figura 5.
Relazione tra la disponibilità del recettore della dopamina D2 striatale con il metabolismo corticale orbitofrontale nei consumatori di cocaina.

LA SINDROME I-RISA E I CIRCUITI DELLA DOPAMINA

Per una revisione del ruolo del sistema mesolimbico e mesocorticale della dopamina nei processi del controllo inibitorio e motivazionali nel cervello del roditore e dell'impatto putativo sulla ricerca della droga, vedi Jentsch e Taylor (63). Qui citeremo i sistemi mesolimbici e me-

socorticali della dopamina che sono associati in genere con il rinforzo della droga e con la dipendenza.Il circuito mesolimbico della dopamina, che include il nucleo accumbens, l'amigdala e l'ippocampo, è stato tradizionalmente associato agli effetti acuti rinforzanti di una droga e con la memoria e le risposte condizionate che sono state associate al craving. È anche probabile che venga coinvolto nei cambiamenti emozionali e motivazionali osservati nei consumatori di sostanze durante l'astinenza. Il circuito dopamino-mesocorticale, che comprende la corteccia prefrontale, la corteccia orbitofrontale, e il cingolo anteriore, è probabile che venga coinvolto nell'esperienza conscia dell'intossicazione da droga, nella rilevanza dell'incentivo della droga, nell'aspettativa/craving della droga e nella somministrazione compulsiva della sostanza. La natura di queste interazioni interessa la risposta alla droga. Per esempio, l'attivazioe dei circuiti della memoria (l'ippocampo e l'amigdala) in associazione con un contesto correlato alla droga attiva la corteccia orbitofrontale e il cingolo anteriore nell'aspettativa del rinforzo, che a turno attiva le cellule della dopamina (64), portando a ulteriori aumenti nella sensazione del craving e ad una possibile diminuzione del controllo inibitorio. Nota la natura circolare di questa interazione: l'attribuzione della rilevanza ad un determinato stimolo, che è una funzione della corteccia orbitofrontale, dipende dal valore relativo di un rinforzo in confronto ad altri rinforzi disponibili contemporaneamente (65), che richiede una conoscenza della forza dello stimolo come un rinforzo, una funzione dell'ippocampo e dell'amigdala. Il consumo della droga, a sua volta, attiverà successivamente i circuiti corticali (la corteccia orbitofrontale e il cingolato anteriore) in proporzione alla stimolazione della dopamina la risposta target e diminuendo l'attività non target (66). L'attivazione di questi circuiti interagenti (figura 6) potrebbe essere indispensabile per mantenere la somministrazione di droga compulsiva durante l'abuso e per il circolo vizioso della tossicodipendenza (figura 7).

Resta insoluta la domanda "per quale motivo alcune persone diventano dipendenti e altre, in simili circostanze, no". Questa domanda è una delle questioni più impegnative nella ricerca sull'abuso di sostanze. I meccanismi neurobiologici che sottintendono la vulnerabilità alla dipendenza sono poco chiari ed è probabile che coinvolgano un equilibrio tra fattori che conferiscono la vulnerabilità e quelli che costituiscono una protezione. Sulla base degli studi di imaging, uno può escludere la possibilità che i cambiamenti dell'attività frontale nei soggetti dipendenti possano aver antidatato il loro uso di droga e possano aver

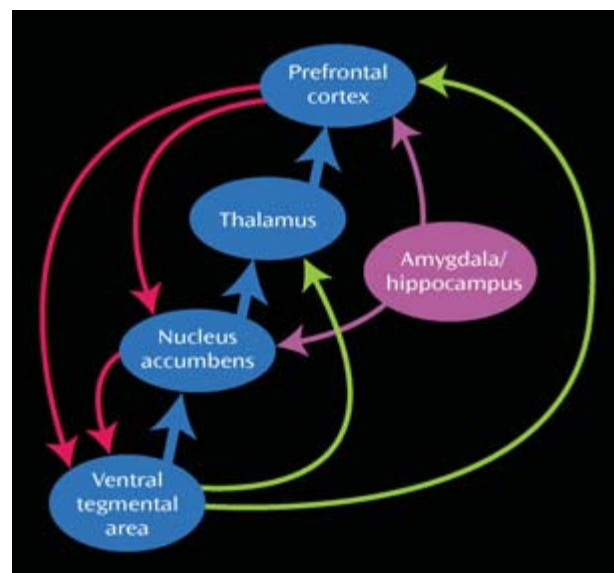



Figura 6.
Interazioni dei circuiti mesocorticali e mesolimbici con la tossicodipendenza.

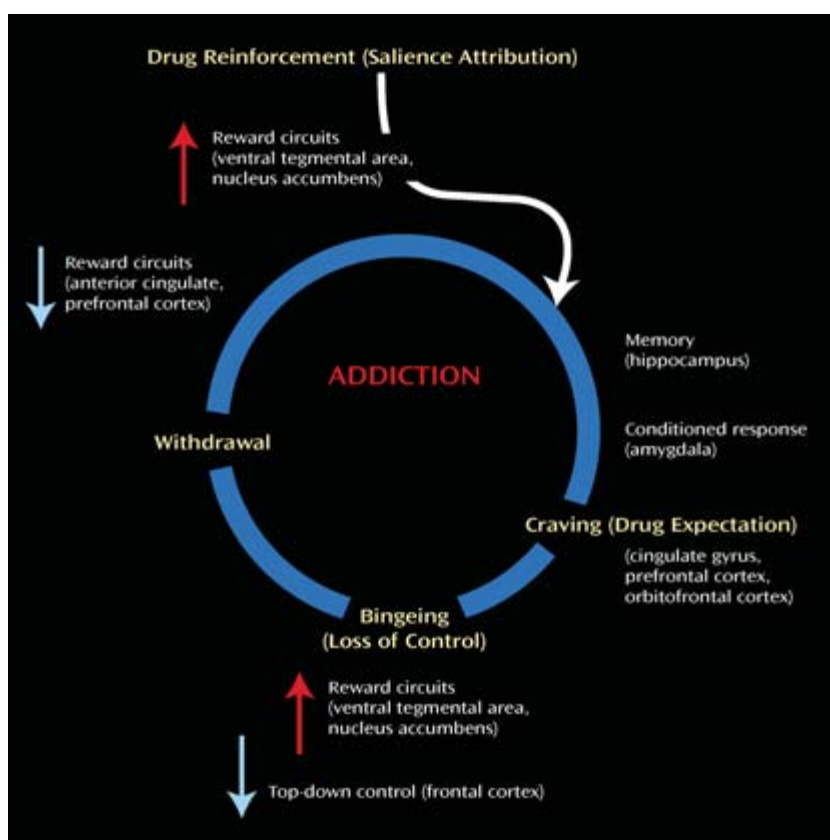



Figura 7.
Modello integrativo di Cervello e Comportamento: la sindrome I-RISA (Impaired Response Inhibition and salience attribuition).

consentito la perdita di controllo e l'assunzione compulsiva in questi soggetti. Ma è anche possibile che i cambiamenti dell'attività frontale siano secondari all'uso di droga ricorrente e che le altre variabili siano responsabili della vulnerabilità alla dipendenza. Noi e altri abbiamo ipotizzato che la diminuzione dell'attività dei recettori D2 potrebbe mettere gli individui a rischio di comportamenti additivi come mezzo per compensare temporaneamente i pochi circuiti di ricompensa che regolano il D2 (67). Inoltre, abbiamo mostrato che l'espressione eccessiva dei recettori D2 nel nucleo accumbens di ratti precedentemente addestrati all'autosomministrazione di alcol riduce notevolmente la loro assunzione di alcol (68). Poiché la disponibilità del recettore D2 è associata postivamente all'attività frontale nel cervello umano (69), questo indica che uno dei meccanismi attraverso i quali i recettori D2 regolano l'autosomministrazione di droga, e possibilmente la potenziale dipendenza, è modulando l'attività frontale.

MECCANISMI NEUROCOGNITIVI

Nei prossimi paragrafi vengono sintetizzati degli studi di neuroimaging funzionale condotti in soggetti sani di confronto o in popolazioni di non consumatori che hanno recentemente coinvolto il circuito striatale-talamo-orbitofrontale nei componenti I-RISA. In modo specifico, puntiamo sulla percezione delle relazioni di rinforzo alla risposta e all'inibizione della risposta, ma discuteremo l'aspettativa della ricompensa e della depressione. Queste quattro componenti possono essere viste come correlate in modo intrecciato alle quattro dimensioni del nostro modello di drug addiction (figura 1), ognuna potenzialmente predisposta alla dipendenza da droga; perciò l'intossicazione da droga è associata all'esperienza dei suoi forti effetti di rinforzo positivi e negativi, un'associazione che è rafforzata attraverso ripetute autosomministrazioni e che possibilmente ostacola la formazione di associazioni simili; l'attribuzione della rilevanza principale alla sostanza avviene a spese di rinforzi meno potenti.

Noi concepiamo l'indebolimento dell'inibizione della risposta come sottostante l'esperienza della ricaduta e dell'abuso. Quando la regolazione della risposta-rinforzo è bassa a causa della mancata attribuzione della rilevanza, della disinibizione della risposta, o ci si aspetta la risposta impulsiva a delle ricompense correlate alla sostanza immediatamente rilevanti.

L'aspettativa degli effetti della droga d'abuso, sia che si tratti dell'"high" o dello stato negativo più basso, è integrale al craving da droga.

La distimia è il sintomo principale dell'astinenza, che riflette possibilmente le risposte di adattamento all'aumento ripetuto della dopamina da parte di droghe d'abuso nei circuiti della gratificazione che rende l'ultimo meno reattivo ai rinforzi naturali (70-72). Dal punto di vista comportamentale, questa minore sensibilità nei circuiti della gratificazione potrebbero rappresentare un indebolimento generalizzato nella capacità di trarre piacere da stimoli non correlati alla droga, che porta ad uno stato di anedonia, che pone gli individui dipendenti da sostanze a maggior rischio di ricerca di stimolazione dalla droga.

RELAZIONI DI RISPOSTA-RINFORZO E ATTRIBUZIONE DELLA RILEVANZA

Per quanto riguarda la percezione delle relazioni di risposta–rinforzo, diversi studi recenti con fMRI hanno monitorato i cambiamenti emodinamici del cervello durante lo svolgimento di giochi con rinforzi monetari (73). Sono state osservate, rispetto a guadagni a perdite di denaro e a vincite o perdite di punti, delle risposte nella corteccia prefrontale, nella corteccia orbitofrontale, nel cingolo anteriore e nel talamo. L'attivazione di queste aree nell'indovinare, rispetto al riferire (la corteccia orbitofronatle veniva attivata esclusivamente nei compiti di indovinare nella condizione più difficile, nella quale la probabilità di essere corretto si riduceva dal 25% al 50%) puntano ad un unico ruolo della correttezza di una risposta e di una maggiore dipendenza sul feedback in condizioni di incertezza (74). Infatti, un recente studio con fMRI ha documentato che l'imprevedibilità di una ricompensa (acqua o succo) è correlata con l'attività nella corteccia orbitofrontale, nel talamo e nel nucleo accumbens (75). Studi con la tomografia ad emissione di positroni (PET) hanno dimostrato similmente attivazioni striatali-talamo-cortico orbitofrontali (compreso il cingolo anteriore e la corteccia dorsolaterale) in associazione con il gambling (76,77), ricevendo un feedback rilevante (78), o ricevendo un compenso in denaro (79).

L'elaborazione di informazioni emozionalmente rilevanti e adattabili dal punto di vista comportamentale potrebbe essere il centro di una valutazione vantaggiosa di relazioni risposta-rinforzo. Infatti, il ruolo della corteccia frontale, e in modo specifico del cingolo anteriore, nell'elaborazione emozionale è stato dimostrato in diversi studi PET (es. 80-83). Coerenti con questi studi sono i risultati di uno studio con fMRI (84) nei quali il giro frontale inferiore e il cingolo dorsale anteriore erano coinvolti nel rendere un semantico, carico emotivamente contro una decisione ortografica in un compito verbale "go/no-go". Altri studi con fMRI hanno coinvolto la corteccia orbitofrontale ed il cingolo anteriore nell'esperienza di sensazioni piacevoli (85) e la corteccia orbitofrontale nel riconoscere espressioni del viso piene di paura, di rabbia, e di disgusto emotivo rispetto ad espressioni neutre della faccia (86). Di interesse, in uno studio con la PET (87), volti arrabbiati ma non tristi attivavano in modo specifico la corteccia orbitofrontale, proporzionalmente all'aumento dell'intensità dell'emozione, mentre la corteccia cingolata anteriore veniva attivata da entrambe le espressioni. Presi

insieme, i risultati di questi studi indicano un importante ruolo integrativo della corteccia orbitofrontale e del cingolo anteriore nell'analisi delle informazioni che portano significato emotivo, valutativo e, nel lungo termine, di sopravvivenza per un individuo, che comprende l'attribuzione di rilevanza, un parte integrante della nostra sindrome I-RISA della tossicodipendenza.

INIBIZIONE DELLA RISPOSTA

L'altra componente della proposta sindrome I-RSA è il controllo del comportamento, che si presume venga meno nei periodi di ricaduta e di abuso di droga. L'inibizione della risposta è stata studiata relativamente bene nei paradigmi di neuroimaging. Per esempio, la corteccia orbitofrontale, la corteccia del cingolo anteriore e lo striato sono stati attivati in un compito "go/no-go" in due studi con fMRI (88,89). Una migliore inibizione della risposta è stata associata con un volume maggiore di attivazione nella corteccia orbitofrontale ed una minore dimensione dell'attivazione della corteccia del cingolo anteriore, che implica possibilmente la corteccia orbitofrontale nello sforzo ha esercitato nel momento dell'inibizione della risposta e la corteccia del cingolo anteriore nell'individuazione dell'errore (88). Un ulteriore supporto al ruolo del cingolo anteriore nell'inizione della risposta, compresa la competizione e la selezione della risposta, viene fornita da altri studi con fMRI (84, 90-92) e con la PET (es. ref. 93) del paradigma go/no-go. Inoltre, il ruolo del cingolo anteriore nell'inibizione della risposta è stato stabilito in studi della soppressione delle tendenze della risposta prepotente utilizzando l'effetto "Stroop" (es. ref. 94). Abbiamo recentemente fornito più prove dirette per il ruolo del circuito prefrontale nell'inibizione della risposta nella tossicodipendenza (95). Abbiamo esaminato l'associazione tra l'interferenza dello Stroop e il metabolismo relativo del glucosio nelle aree cerebrali prefrontali selezionate nei soggetti dipendenti da cocaina, nei soggetti alcolisti e nei soggetti del gruppo di controllo. I risultati hanno rivelato che per i soggetti dipendenti da cocaina e i soggetti alcolisti, livelli più elevati del metabolismo della corteccia orbitofrontale sono stati associati con un minore conflitto (maggiore punteggio allo Stroop), mentre per i soggetti del gruppo di controllo, un metabolismo più elevato della corteccia orbitofrontale è stato associato con un conflitto maggiore (minore punteggio allo Stroop), suggerendo un cambiamento nel ruolo della corteccia orbitofrontale come funzione della dipendenza.

ASPETTATIVA

Un'ulteriore prova del ruolo della corteccia frontale nell'aspettativa è in uno studio con fMRI che ha dimostrato distinte aree cerebrali e diverse caratteristiche di risposta in previsione del dolore rispetto all'esperienza del dolore, con la prima che attiva più aree anteriori (inclusa la corteccia frontale anteriore mediale) dell'ultima (46). L'attivazione della corteccia orbitofrontale è stata anche associata con l'aspettativa in diversi studi con PET, inclusa l'aspettativa nei compiti di attenzione visiva (96) e nei compiti che includono uno shock (97,98).

DISTIMIA

Infine, è stata dimostrata un'associazione tra depressione e anomalie prefrontali negli studi di neuroimaging condotti in pazienti depressi, con interruzione delle reti frontostriatali (99) e corticolimbiche (100). I risultati di questi studi hanno rivelato anomalie nelle regioni dorsolaterali, ventrolaterali e mediali della corteccia prefrontale e del cingolo anteriore, risposte attutite nel cingolo anteriore e nella corteccia prefrontale mediale a sfide comportamentali e farmacologiche, e anomalie localizzate alla corteccia orbitofrontale (100, 101). Sono stati inoltre riferiti una minore attività nello striato di pazienti depressi in stato di riposo e in risposta ad un compito di reazione (102-103).

SOMMARIO

Gli studi di imaging recensiti in questo articolo forniscono la prova del coinvolgimento della corteccia frontale nei vari aspetti della tossicodipendenza, comprese le risposte di rinforzo alle droghe durante l'intossicazione, l'attivazione durante il craving e la disattivazione durante l'astinenza. Il coinvolgimento della corteccia frontale durante tutte queste fasi cicliche della dipendenza è probabile che giochi un ruolo importante nei cambiamenti del comportamento cognitivo ed emotivo che perpetuano l'autosomministrazione di droghe e che vengono evidenziati nella sindrome I-RISA della tossicodipendenza.

Future indagini dovrebbero essere focalizzate sull'interazione tra l'attribuzione della compromissione dell'attribuzione della rilevanza e l'inibizione della risposta e i loro possibili effetti causali o predisponenti allo sviluppo di tossicodipendenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, Lubar JO, Chen TJ, Comings DE: Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. J Psychoactive Drugs 2000; 32(suppl i-iv):1-112
2. Koob GF, Caine B, Markou A, Pulvirenti L, Weiss F: Role for the mesocortical dopamine system in the motivating effects of cocaine. NIDA Res Monogr 1994; 145:1-18
3. Di Chiara G: Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. Eur J Pharmacol 1999; 375:13-30
4. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Chen AD, Dewey SL, Pappas N: Decreased striata I dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. Nature 1997; 386:830-833
5. Liu X, MatochikJA, CadetJL, London ED: Smallervolume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. Neuropsychopharmacology 1998; 18:243-252
6. Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, O'Brien Cp, Childress AR: Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. Biol psychiatry 2002; 51:134-142
7. Jernigan TL, Butters N, DiTraglia G, Schafer K, Smith T, Irwin M, Grant l, Schuckit M, Cermak LS: Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. AIcohol Clin Exp Res 1991; 15:418-427
8. Jernigan TL, Schafer K, Butters N, Cermak LS: Magnetic resonance imaging of alcoholic Korsakoff patients. Neuropsychopharmacology 1991; 4: 175--186
9. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO: Frontallobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21 :521529
10. Robinson TE, Gorny G, Mitton E, Kolb B: Cocaine self·administration alters the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and neocortex. Synapse 2001; 39:257-266
11. Rosenkranz JA, Grace AA: Dopamine attenuates prefrontal cortical suppression of sensory inputs to the basolateral amygdala of rats. J Neurosci 2001; 21:4090-4103
12. Miller EK, Cohen JD: An integrative theory of prefrontal cortex function. Annu Rev Neurosci 2001; 24:167-202
13. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ: Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. Science 1987; 237:1219-1223
14. Hurd YL, Ungerstedt U: Cocaine: an in vivo microdialysis evaluation of its acute action on dopamine transmission in rat striatum. Synapse 1989; 3:48-54
15. Goeders NE, Smith JE: Reinforcing properties of cocaine in the mediai prefrontal cortex: primary action on presynaptic dopaminergic terminals. Pharmacol Biochem Behav 1986; 25: 191-199
16. Brown EE, Fibiger HC: Differential effects of excitotoxic lesions of the amygdala on cocaine·induced conditioned locomotion and conditioned piace preference. Psychopharmacology (Berl) 1993; 113:123-130
17. Meil WM, See RE: Lesions of the basolateral amygdala abolish the ability of drug associated cues to reinstate responding during withdrawal from self-administered cocaine. Behav Brain Res 1997; 87:139-148
18. Franklin TR, Druhan]p: Expression of Fos-related antigens in the nucleus accumbens and associated regions fOllowing exposure to a cocaine-paired environment. Eur J Neurosci 2000; 12: 2097-2106
19. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Hitzemann R, Angrist B, Gatley SJ, Logan J, Ding V-S, Pappas N: Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction. Am J Psychiatry 1999; 156:19-26
20. Fischman MW, Schuster CR, Javaid J, Hatano Y, Davis J: Acute tolerance development to the cardiovascular and subjective effects of cocaine. J Pharmacol Exp Ther 1985; 235:677-682
21. Loh EA, Roberts DC: Break-points on a progressive ratio schedule reinforced by intravenous cocaine increase following depletion of forebrain seroton;n. Psychopharmacology (Berl) 1990; 101 :262-266
22. Cornish JL, Duffy P, Kalivas PW: A role for nucleus accumbens glutamate transmission in the relapse to cocaine-seeking behavior. Neuroscience 1999; 93: 1359-1367
23. Willner P, Muscat R, Papp M: Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animai model of depression. Neurosci Biobehav Rev 1992; 16:525--534
24. Hodgins DC, el-Guebaly N, Armstrong S: Prospective and retrospective reports of mood states before relapse to substance use. J Consult Clin Psychol 1995; 63:400-407
25. Johanson CE, Fischman MW: The pharmacology of cocaine related to its abuse. Pharmacol Rev 1989; 41 :3-52
26. Koob GF, Le Moal M: Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. Neuropsychopharmacology 2001; 24:97-129
27. Volkow ND, Hitzemann R, Wolf Ap, Logan J, Fowler JS, Christman D, Dewey SL, Schlyer D, Burr G, Vitkun S, Hirschowitz J: Acute effects of ethanol on regional brain glucose metabolism and transport. Psychiatry Res 1990; 35:39-48
28. London ED, Broussolle EPM, Links JM, Wong DF, Cascella NG, Dannals RF, Sano M, Herning R, Snyder FR, Rippetoe LR, Toung TJK, Jaffe JH, Wagner HN Jr: Morphine-induced metabolic changes in human brain: studies with positron emission tomography and [f1uorine 18)f1uorodeoxyglucose. Arch Gen Psychiatry 1990; 47:73-81
29. London ED, Cascella NG, Wong DF, Phillips RL, Dannals RF, Links JM, Herning R, Grayson R, Jaffe JH, Wagner HN Jr: Cocaineinduced reduction of glucose utilization in human brain: a study using positron emission tomography and [fluorine 18)f1uorodeoxyglucose. Arch Gen Psychiatry 1990; 47:567-574
30. De Wit H, Metz J, Wagner N, Cooper M: Behavioral and subjective effects of ethanol: relationship to cerebral metabolism using PET. Alcohol Clin Exp Res 1990; 14:482-489
31. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, Hollister L: Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. Psychiatry Res 1996; 67:29-38
32. Nakamura H, Tanaka A, Nomoto Y, Ueno Y, Nakayama Y: Activation of fronto-limbic system in the human brain by cigarette smoking: evaluated bya CBF measurement. Keio J Med 2000; 49(suppI1):A122-A124

33. Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys DF, Lowe JV, Wiethe KE: Regional cerebral blood flow after marijuana smoking. J Cereb Blood Flow Metab 1992; 12:750-758
34. Volkow ND, Mullani N, Gould L, Adler SS, Guynn RW, Overall JE, Dewey S: Effects of acute alcohol intoxication on cerebral blood flow measured with PET. Psychiatry Res 1988; 24:201209
35. Tiihonen J, Kuikka J, Hakola P, Paanila J, Airaksinen J, Eronen M, Hallikainen T: Acute ethanol-induced changes in cerebral blood flow. Am J Psychiatry 1994; 151:1505--1508
36. Ingvar M, Ghatan PH, Wirsen-Meurling A, Risberg J, Von Heijne G, Stone-Elander S, Ingvar DH: Alcohol activates the cerebral reward system in mano J Stud Alcohol 1998; 59:258-269
37. Wallace EA, Wisniewski G, Zubal G, vanDyck CH, pfau SE, Smith EO, Rosen MI, Sullivan MC, Woods SW, Kosten TR: Acute cocaine effects on absolute cerebral blood flow. Psychopharmacology (Berl) 1996; 128:17-20
38. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, Goodman JM, Kantor HL, Gastfriend DR, Riorden JP' Mathew RT, Rosen BR, Hyman SE: Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. Neuron 1997; 19:591-611
39. Stein EA, PankiewiczJ, Harsch HH, Cho J-K, Fuller SA, Hoffmann RG, Hawkins M, Rao SM, Bandettini PA, Bloom AS: Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. Am J Psychiatry 1998; 155:1009-1015
40. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP: Limbic activation during cue-induced cocaine cravIng. Am J Psychiatry 1999; 156:11-18
41. Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho J-K, Sperry L, Ross TJ, Salmeron BJ, Risinger R, Kelley D, Stein EA: Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. Am J psychiatry 2000; 157:1789-1798
42. Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, Phillips RL, Kimes AS, Margolin A: Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. Proc Nati Acad Sci USA 1996; 93:12040-12045
43. Maas LC, Lukas SE, Kaufman MJ, Weiss RD, Daniels SL, Rogers VW, Kukes TJ, Renshaw PF: Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. Am J Psychiatry 1998; 155:124-126
44. Wexler BE, Gottschalk CH, Fulbright RK, prohovnik I, Lacadie CM, Rounsaville BJ, Gore JC: Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. Am J psychiatry 2001; 158:86-95
45. Wang G-J, Volkow ND, Fowler JS, Cervany P, Hitzemann RJ, Pappas NR, Wong a, Felder C: Regional brain metabolic activation during craving elicited by reca Il of previous drug experiences. Life Sci 1999; 64:775-784
46. Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN: Dissociating pain from its anticipation in the human brain. Science 1999; 284:1979-1981
47. Volkow ND, Fowler JS, Wolf Ap, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, Alpert R, Hoff A: Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. Am J Psychiatry 1991; 148:621-626
48. Tiffany ST: A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: role of automatic and nonautomatic processes. Psychol Rev 1990; 97:147-168
49. Volkow ND, Mullani N, Gould KL, Adler S, Krajewski K: Cerebral blood f10w in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. Br J Psychiatry 1988; 152:641-648
50. Volkow ND, Hitzemann R, Wang G-J, Fowler JS, Wolf AP, Dewey SL, Handlesman L: Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. Synapse 1992; 11 :184-190
51. Volkow ND, Hitzemann R, Wang G-J, Fowler JS, Burr G, pascani K, Dewey SL, Wolf AP: Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. Am J Psychiatry 1992; 149: 1016-1022
52. Volkow ND, Wang G-J, Hitzemann R, Fowler JS, Overall JE, Burr G, Wolf AP: Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. Am J psychiatry 1994; 151:178-183
53. Volkow ND, Wang G-J, Hitzemann R, Fowler JS, Wolf AP, Pappas N, Biegon A, Dewey SL: Decreased cerebral response to inhibitory neurotransmission in alcoholics. Am J Psychiatry 1993; 150:417-422
54. Volkow ND, Wang G-J, Overall JE, Hitzemann R, Fowler JS, Pappas N, Frecska E, Piscani K: Regional brain metabolic response to lorazepam in alcoholics during early and late alcohol detoxification. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21:1278-1284
55. Catafau AM, Etcheberrigaray A, Perez de los Cobos J, Estorch M, Guardia J, Flotats A, Bema L, Mari C, Casas M, Carrio I: Regional cerebral blood flow changes in chronic alcoholic patients induced by naltrexone challenge during detoxification. J Nucl Med 1999; 40:19-24
56. Hommer D, Andreasen P, Rio D, Williams W, Ruttimann U, Momenan R, Zametkin A, Rawlings R, Linnoila M: Effects of mchlorophenylpiperazine on regional brain glucose utilization: a positron emission tomographic comparison of alcoholic and control subjects. J Neurosci 1997; 17:2796-2806
57. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Schlyer D, Shiue C-V, Alpert R, Dewey SL, Logan J, Bendriem B, Christman D, Hitzemann R, Henn F: Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. Am J Psychiatry 1990; 147:719-724
58. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Hitzemann R, Logan J, Schlyer D, Dewey S, Wolf AP: Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. Synapse 1993; 14:169-177
59. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Abumrad NN, Hitzemann RJ, Pappas NS, Pascani K: Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. Neuropsychopharmacology 1997; 16:174-182
60. Volkow ND, Chang L, Wang G-J, Fowler JS, Leonido-Yee M, Franceschi D, Sedler MJ, Gatley SJ, Hitzemann R, Ding Y·S, Logan J, Wong C, Miller EN: Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. Am J Psychiatry 2001; 158:377-382
61. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Hitzemann R, Ding YS, Pappas N, Shea C, Piscani K: Decreases in dopamine recep· tors but not in dopamine transporters in alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20:1594-1598
62. Volkow ND, Chang L, Wang G-J, Fowler JS, Ding V-S, Sedler M, Logan J, Franceschi D, Gatley J, Hitzemann R, Gifford A, Wong C, Pappas N: Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. Am J Psychiatry 2001; 158:2015-2021
63. Jentsch JD, Taylor JR: Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the contro I of behavior by reward-related stimuli. Psychopharmacology (Berl) 1999; 146:373-390
64. Karreman M, Moghaddam B: The prefrontal cortex regulates the basai release of dopamine in the limbic striatum: an effect mediated by ventral tegmental area. J Neurochem 1996; 66: 589-598

65. Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR: Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basai ganglia. Cereb Cortex 2000; 10:272-284
66. Kiyatkin EA, Rebec GV: Dopaminergic modulation of glutamate-induced excitations of neurons in the neostriatum and nucleus accumbens of awake, unrestrained rats. J Neurophysio11996; 75:142-153
67. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, Hitzemann R, Ding V-S, Pappas N: Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. Am J Psychiatry 1999; 156:1440-1443
68. Thanos PK, Volkow ND, Freimuth P, Umegaki H, Ikari H, Roth G, Ingram DK, Hitzemann R: Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self·administration. J Neurochem 2001; 78:1094-1103
69. Volkow ND, Fowler JS: Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. Cereb Cortex 2000; 10:318-325
70. Cassens G, Actor C, Kling M, Schildkraut JJ: Amphetamine withdrawal: effects on threshold of intracranial reinforcement. psychopharmacology (Berl) 1981; 73:318-322
71. Barr AM, Phillips AG: Withdrawal following repeated exposure to d-amphetamine decreases responding for a sucrose solution as measured bya progressive ratio schedule of reinforce· mento Psychopharmacology (Berl) 1999; 141 :99-106
72. Barr AM, Fiorino DF, Phillips AG: Effects of withdrawal from an escalating dose schedule of d-amphetamine on sexual behavior in the male rat. Pharmacol Biochem Behav 1999; 64:597604
73. Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P: Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. Neuron 2001; 30:619-639
74. Elliott R, Rees G, Dolan RJ: Ventromedial prefrontal cortex mediates guessing. Neuropsychologia 1999; 37:403-411
75. Berns GS, McClure SM, pagnoni G, Montague PR: Predictability modulates human brain response to reward. J Neurosci 2001; 21 :2793-2798
76. Grant SJ, Bonson KR, Contoreggi CC, London ED: Activation of the ventromedial prefrontal cortex correlates with gambling task performance: a FDG-PET study. Abstracts of the Society for Neuroscience 1999; 25(part 2):1551
77. Rogers RD, Owen AM, Middleton HC, Williams EJ, Pickard JD, Sahakian BJ, Robbins TW: Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. J Neurosci 1999; 19:9029-9038
78. Elliott R, Frith CD, Dolan RJ: Differential neural response to positive and negative feedback in planning and guessing tasks. Neuropsychologia 1997; 35: 1395--1404
79. Thut G, Schultz W, Roelcke U, Nienhusmeier M, Missimer J, Maguire RP, Leenders KL: Activation of the human brain by monetary reward. Neuroreport 1997; 8:1225--1228
80. George MS, Ketter TA, Gili DS, Haxby]V, Ungerleider LG, Herscovitch P, Post RM: Brain regions involved in recognizing facial emotion or identity: an oxygen-15 PET study. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1993; 5:384-394
81. Lane RD, Fink GR, Chau PM, Dolan RJ: Neural activation during selective attention to subjective emotional responses. Neuroreport 1997; 8:3969-3972
82. Pardo]V, Pardo PJ, Raichle ME: Neural correlates of self-induced dysphoria. Am J Psychiatry 1993; 150:713-719
83. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC: pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. Science 1997; 277:968-971
84. Elliott R, Rubinsztein JS, Sahakian BJ, Dolan RJ: Selective atten· tion to emotional stimuli in a verbal go/no-go task: an fMRI study. Neuroreport2000; 11:1739-1744
85. Francis S, Rolis ET, Bowtell R, McGlone F, O'Doherty J, Browning A, Clare S, Smith E: The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. Neuroreport 1999; 10:453-459
86. Sprengelmeyer R, Rausch M, Eysel UT, Przuntek H: Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1998; 265:19271931
87. Blair RJR, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ: Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. Brain 1999; 122:883-893
88. Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL, Schubert AB, Nystrom LE, Giedd JN, Castellanos FX, Haxby]V, Noli DC, Cohen JD, Forman SD, Dahl RE, Rapoport JL: A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go-no-go task. J Cogn Neurosci 1997; 9:835-847
89. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JDE: Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. Proc Nati Acad Sci USA 1998; 95:1449414499
90. Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noli D, Cohen JD: Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. Science 1998; 280:747-749
91. Kiehl KA, Liddle PF, Hopfinger JB: Error processing and the rostrai anterior cingulate: an event-related fMRI study. psychophysiology 2000; 37:216-223
92. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SCR, Simmons A, Andrew C, Bullmore ET: Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. Neurosci Biobehav Rev 2000; 24:13-19
93. Krams M, Rushworth MFS, Deiber MP, Frackowiak RSJ, Passingham RE: The preparation, execution and suppression of copied movements in the human brain. Exp Brain Res 1998; 120:386398
94. Carter CS, Macdonald AM, Botvinickk M, Ross LL, Stenger VA, Noli D, Cohen JD: parsing executive processes: strategic vs evaluative functions of the anterior cingulate cortex. Proc Nati Acad Sci USA 2000; 97:1944-1948
95. Goldstein RZ, Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Rajaram S: Addiction changes orbitofrontal gyrus function: involvement in response inhibition. Neuroreport 2001; 12:2595--2599
96. Nobre AC, Coull JT, Frith CD, Mesulam MM: Orbitofrontal cortex is activated during breaches of expectation in tasks of visual attention. Nat Neurosci 1999; 2:11-12
97. Hugdahl K, Berardi A, Thompson WL, Kosslyn SM, Macy R, Baker Dp, Alpert NM, Ledoux JE: Brain mechanisms in human c1assical conditioning: a PET blood flow study. Neuroreport 1995; 6:1723-1728
98. Chua P, Krams M, Toni I, passingham R, Dolan R: A functional anatomy of anticipatory anxiety. Neuroimage 1999; 9:563-571
99. Robbins TW, Joyce EM, Sahakian BJ: Neuropsychology and neuroimaging of affective disorders, in Handbook of Affective Disorders. Edi-

ted by Paykel ES. London, Churchill Livingston, 1992, pp 289-310

100. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT: Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: convergo ing PET findings in depression and norma I sadness. Am J Psychiatry 1999; 156:675-682
101. Elliott R, Sahakian BJ, Michael A, Paykel ES, Dolan RJ: Abnormal neural response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. Psychol Med 1998; 28:559571
102. Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM, Risch SC, George MS: Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. J Neuropsychiatry C1in Neurosci 1999; 11: 426-435
103. Hickie I, Ward P, Scott E, Haindl W, Walker B, Dixon J, Turner K: Neo-striatal rCBF correlates of psychomotor slowing in patients with major depression. Psychiatry Res 1999; 92:75--81

Neuroimaging e correlazione con i tratti di personalità (temperamento e carattere): un aggiornamento

Francesco A. Bricolo [1]
Elisa Bellamoli [1]
Giovanni Serpelloni [2]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20
[2] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Gli operatori che lavorano nell'ambito delle tossicodipendenze conoscono o comunque hanno sentito parlare dello psichiatra americano Robert Cloninger e della sua teoria della personalità. La predominanza in un individuo del tratto di personalità "Novelty Seeking" viene considerata un fattore di rischio per l'uso di sostanze.

In questo capitolo verranno descritti alcuni studi che hanno indagato, con le tecniche di neuroimaging, le aree cerebrali ed i neurotrasmettitori che hanno un'implicazione con alcuni tratti di personalità, e i possibili risvolti di queste ricerche nella pratica clinica.

CLONINGER E LA "TEORIA BIOSOCIALE UNIFICATA DI PERSONALITÀ"

Cloninger sostiene che gli odierni approcci alla descrizione e diagnosi dei disturbi di personalità, come la teoria dei "tratti" di personalità ed in particolare le ben note scale di Eysenck, che discriminano le dimensioni di *nevroticismo*, *estroversione-introversione* e *psicoticismo*, abbiano serie limitazioni pratiche e concettuali (Cloninger 1987, 1999, 2000) anche alla luce delle attuali conoscenze provenienti dalla genetica e dalla psicobiologia (cfr. Kandel 1998, 1999).

Sintetizzando le informazioni provenienti dagli studi familiari, dagli studi longitudinali sullo sviluppo, dagli studi psicometrici sulle strutture di personalità e dagli studi neuroanatomici e neurofarmacologici sull'apprendimento e sul condizionamento del comportamento nell'uomo e negli animali, Cloninger ha proposto la "teoria biosociale unificata di personalità".

Questo modello concepisce la personalità come la combinazione di tratti ereditari e neurobiologici (*dimensione temperamentale*) e di tratti che riflettono l'apprendimento socioculturale (*dimensione caratteriale*). Nel modello di Cloninger è difficile delimitare i tratti di personalità disadattivi dai disturbi di personalità. Lo stile sociale e cognitivo di ciascuna persona è infatti determinato dal grado in cui ciascuna dimensione è presente.

Il modello di Cloninger fornisce un metodo sistematico di descrizione e classificazione della personalità non solo nelle sue forme patologiche, ma anche in quelle non patologiche. Inizialmente si trattava di un modello tridimensionale fondato sui tre tratti descritti nella tabella 1.

Considerando troppo semplificate le sue originarie correlazioni tra comportamento e neurotrasmettitori chimici, successivamente, il modello è stato modificato in senso meno biologico e schematizzato. Il nuovo modello postula l'esistenza di quattro dimensioni del temperamento (ricerca

Tabella 1.

DIMENSIONI	ACRONIMO	DESCRIZIONE
Ricerca di novità *(Novelty Seeking)*	NS	Riguarda la modalità di interazione con l'ambiente caratterizzato dall'intenso eccitamento derivante dalla continua ricerca di stimolazione e di situazioni pericolose. Questa dimensione sarebbe legata all'attività dopaminergica poiché i comportamenti caratteristici di questa dimensione di personalità vengono influenzati dal neurotrasmettitore dopamina.
Evitamento del pericolo *(Harm Avoidance)*	HA	È la modalità di comportamento che tende ad evitare ogni situazione elicitante una punizione od una frustrazione e le situazioni pericolose. Questa dimensione sarebbe legata all'attività serotoninergica.
Dipendenza dalla ricompensa" *(Reward Dependence)*	RD	È la tendenza a rispondere prontamente ai segnali di ricompensa (in particolare, segnali verbali di approvazione sociale). Questa dimensione sarebbe legata all'attività noradrenergica.

Descrizione delle tre dimensioni di personalità del modello originario di Cloninger.

di novità, evitamento del pericolo, dipendenza dalla ricompensa persistenza), indipendenti e prevalentemente ereditarie (Heath et al. 1994), e di tre dimensioni del carattere che maturano progressivamente nel corso della vita adulta (autodirezionalità, cooperatività e auto-trascendenza). Le dimensioni aggiunte nel nuovo modello sono descritte nella tabella 2.

Il T.P.Q., questionario con risposte "vero-falso" che era stato sviluppato per operazionalizzare il modello psicobiologico della personalità elaborato da Cloninger e collaboratori (Cloninger et al.1993), è stato quindi seguito da un inventario di personalità più approfondito, il *Temperament and Character Inventory* (T.C.I.), che secondo Cloninger permette di effettuare una descrizione clinica, e classificare secondo i criteri del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM IV-TR).

Il T.P.Q. ed il più recente T.C.I. sono stati utilizzati per diversi tipi di applicazioni cliniche (Leventhal AM 2007) ed epidemiologiche, in particolare per applicazioni con pazienti con disturbi di personalità, disturbi alimentari, tabagismo, abuso di droghe e alcol, ed applicazioni neurobiologiche.

TRATTI DI PERSONALITÀ E STRUTTURA CEREBRALE

Recentemente una migliore comprensione della relazione tra tratti di personalità e strutture/sistemi cerebrali è diventata possibile grazie ai progressi nelle tecniche di neuroimaging.

In Giappone presso il Department of Psychiatry, Nagoya University, Graduate School of Medicine, è stato condotto uno studio interessante. Iidaka e colleghi hanno indagato la relazione tra predisposizione del temperamento e struttura del cervello utilizzando la versione giapponese breve del TCI e le immagini di Risonanza Magnetica (MRI) pesate in T1 di giovani volontari sani. Cinquantasei persone hanno risposto al questionario e sono state sottoposte a RM encefalica. Questi ricercatori hanno trovato che quando il punteggio relativo alla scala del tratto "evitamento del danno" (HA) è stato utilizzato come una variabile dipendente, l'analisi di regressione multipla ha rivelato che il punteggio HA correla positivamente con il volume della parte sinistra dell'amigdala. L'analisi della regione di interesse ha mostrato che la correlazione è risultata significativa nei soggetti di sesso femminile ma non nei soggetti di sesso maschile. Le differenze nella

Tabella 2.

DIMENSIONI	ACRONIMO	DESCRIZIONE
"Persistenza" (Persistence)	P	Determinazione a perseguire determinati obiettivi anche fino al perfezionismo
Autodirezionalità (Self-directedness)	S	Senso di responsabilità che può anche giungere all'assunzione di colpe per responsabilità altrui
Cooperatività (Cooperativeness)	C	Dimensione che può all'occorrenza spingere fino all'eccesso della dipendenza dagli altri
Auto-trascendenza (Self-trascendence)	ST	Bisogno di trascendenza che può sfociare sia nel misticismo sia in deliri e/o allucinazioni patologiche

Tratti di personalità aggiunti nella nuova formulazione del modello di Cloninger.

Tabella 3.

DIMENSIONI	CORRELAZIONI
NOVELTY SEEKING	Correlazione positiva con il volume della materia grigia nelle regioni i frontali e posteriori del cingolo
HARM AVOIDANS	Correlazione negativa con il volume della materia grigia nelle strutture orbitofrontali, occipitali e parietali.
REWARD DEPENDENCE	Correlazione negativa con il volume della materia grigia nel nucleo caudato e nel giro retto frontale
PERSISTENCE	Correlazione positiva con il volume della materia grigia nel precuneo, lobulo paracentrale e giro paraippocampale

Correlazioni trovate tra dimensioni della personalità e volume della materia grigia nello studio di Gardini e colleghi (2009).

correlazione tra i due sessi possono essere spiegate dalle differenti condizioni ormonali e dalla vulnerabilità delle donne allo stres socio-psicologico. Inoltre, il punteggio della scala "ricerca di novità" (NS) correla positivamente con la materia grigia del giro mediale frontale di sinistra. Il volume della coda del nucleo caudato destro correla positivamente con il punteggio della scala "dipendenza dalla ricompensa" (RD). Per quanto riguarda i punteggi NS e RD, nessuna differenza significativa tra i due sessi è stata osservata nella correlazione. Questi risultati indicano che i tratti temperamentali misurati con il questionario possono avere una base morfologica nel cervello.

Anche uno studio dello stesso Cloninger, in collaborazione con l'Università di Parma (Gardini et al. 2009), ha dimostrato che le differenze individuali nei tratti di personalità riflettono variazioni strutturali in specifiche regioni cerebrali. Questo studio ha valutato un ampio campione di ottantacinque giovani che hanno completato il TPQ e sono stati sottoposti a Risonanza Magnetica (MRI) encefalica. I risultati di questo studio sono descritti nella tabella 1.

TEMPERAMENTO E METABOLISMO CEREBRALE

Visto che linee convergenti di prove hanno suggerito che i tratti di personalità potrebbero avere basi neurobiologiche, Kim e i suoi collaboratori (2009) hanno fatto uno studio sulla dimensione evitamento del danno (HA) utilizzando la spettroscopia con tecnica di risonanza magnetica. Poiché la corteccia cingolata anteriore (ACC) ha un ruolo importante nella paura e nell'ansia, e le caratteristiche funzionali e strutturali della ACC sono state suggerite per essere associate alla dimensione HA, questo studio si è proposto di indagare le correlazioni tra le concentrazioni dei neurotrasmettitori nella ACC, in particolare il glutammato e l'acido gamma-aminobutirrico (GABA), che sono i principali neurotrasmettitori, rispettivamente, eccitatori e inibitori, e i punteggi del tratto HA. Le concentrazioni sono state misurate utilizzando la spettroscopia con tecnica di risonanza magnetica (1H-MRS), un metodo di studio neuroradiologico non invasivo che permette la misurazione di particolari composti o metaboliti all'interno di un volume definito di interesse. Il temperamento HA è stato valutato utilizzando il TCI. Sono state valutate le correlazioni tra i punteggi HA di 37 partecipanti e le concentrazioni di glutammato e GABA nell'area mediale della ACC. Dalla ricerca è risultato che i punteggi HA correlano negativamente con le concentrazioni di glutammato nella ACC, mentre correlano positivamente con le concentrazioni di GABA nella ACC. Questi risultati suggeriscono che le concentrazioni di glutammato e GABA in ACC sono strettamente correlati ai punteggi del temperamento HA nei soggetti sani.

CONCLUSIONI

I tre studi citati meritano qualche riflessione a partire dal fatto che grazie alle tecniche di neuroimaging oggi possiamo finalmente "vedere" quali aree corticali e strutture cerebrali hanno un'implicazione con alcuni tratti di personalità. Per quanto non sia ancora possibile parlare di "marker" biologici, certamente questo tipo di studi fanno pensare e sperare che nel futuro gli psichiatri possano utilizzare strumenti diagnostici come la Risonanza Magnetica per confermare o meno le ipotesi diagnostiche cliniche.

Un secondo aspetto che va esplicitato è che strumenti come il TPQ e il TCI possano essere utilizzati nell'ambito degli interventi di prevenzione selettiva delle tossicodipendenze. Il temperamento NS è considerato un fattore di rischio per l'uso di sostanze, quindi l'individuazione precoce dei soggetti con questo temperamento è un possibile obiettivo dei programmi di prevenzione selettiva (Evren et al. 2010).

BIBLIOGRAFIA

1. Cloninger C.R. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. Arch Gen Psychiatry - Vol 44, 1987:573-588.
2. Cloninger C.R., Svrakic DM, Przybeck TR: A psychobiological model of temperament and character.Archives of General Psychiatry, 1993, 50, 975-990.
3. Cloninger C.R., Przybeck T.R., Svrakic D.M., Wetzel R.D. The temperament and character inventory (TCI): a guide to its development and use. Center for Psychobiology of Personality, Washington University, St. Louis, Missouri, 1994.
4. Cloninger, C.R. A new conceptual paradigm from genetics and psychobiology for the science of mental health. Aust N Z J Psychiatry 1999; 33 (2): 174-86.
5. Cloninger, C.R. A practical way to diagnosis personality disorder: a proposal. J Personal Disord 2000; 14 (2): 99-108.
6. Evren C., Dalbudak E., Cetin R., Durkaya M., Evren B. Relationship of alexithymia and temperament and character dimensions with lifetime post-traumatic stress disorder in male alcohol-dependent inpatients. Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Apr 1; 64(2): 111-9. Epub 2010 Feb 1.
7. Gardini S., Cloninger C.R., Venneri A. Individual differences in personality traits reflect structural variance in specific brain regions. Brain Res Bull. 2009 Jun 30;79(5):265-70. Epub 2009 Mar 28.
8. Heath A.C., Cloninger C.R., Martin N.G.: Testing a model for the genetic structure of personality: a comparison of the personality systems of Cloninger and Eysenck. Journal of Personality and Social Psychology, 1994, 66, 762-775.
9. Lidaka T., Matsumoto A., Ozaki N., Suzuki T., Iwata N., Yamamoto Y., Okada T., Sadato N. Volume of left amygdala subregion predicted temperamental trait of harm avoidance in female young subjects. A voxel-based morphometry study. Brain Res. 2006 Dec 13; 1125(1): 85-93.
10. Kandel E.R. A new intellectual framework for psychiatry. Am J. Psychiatry 1998; 155:457-469.
11. Kandel E.R. Biology and the future of Psychoanalysis: a new intellectual framework for Psychiatry revisited, Am J Psychiatry 1999; 156: 505-524.
12. Kim H.J., Kim J.E., Cho G., Song I.C., Bae S., Hong S.J., Yoon S.J., Lyoo I.K., Kim T.S. Associations between anterior cingulate cortex glutamate and gamma-aminobutyric acid concentrations and the harm avoidance temperament. Neurosci Lett. 2009 Oct 23;464(2):103-7.
13. Leventhal A.M., Waters A.J., Boyd S., Moolchan E.T., Heishman S.J., Lerman C., Pickworth W.B. Associations between Cloninger's temperament dimensions and acute tobacco withdrawal. Addict Behav. 2007 Dec; 32(12): 2976-89. Epub 2007 Jun 9.

I videogiochi violenti possono indurre comportamenti aggressivi nei ragazzi? Il contributo delle scienze di neuroimaging

Francesco Bricolo [1]
Douglas Gentile [2]
Marco Mozzoni [3]
Giovanni Serpelloni [4]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze Aziende ULSS 20 Verona
[2] Iowa State University, Department of Psychology
[3] Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona (2008)
[4] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Gioco, dal latino *iocus* "scherzo, burla", è un termine tanto usuale quanto dal significato ampio e frastagliato.

Questo contrasto tra il concetto di "frivolezza" attribuito al gioco e i meriti che gli si ascrivono, può essere composto se ci si sofferma ad analizzare le nozioni implicite gioioso:

- *separata*, ossia circoscritta entro limiti di tempo e di spazio fissati in anticipo;
- *incerta*, sia nel risultato (non potendosi determinare in anticipo lo svolgimento), che nell'iniziativa (essendo presente, sempre in ogni gioco una necessaria, ma non eccessiva, libertà di azione del giocatore);
- *improduttiva*, non creando nessuna ricchezza, ma limitandosi esclusivamente a spostare beni e proprietà; *regolata*, sottoposta, invero, a convenzioni che sospendono le leggi ordinarie e instaurano momentaneamente una legislazione nuova che è la sola a contare;
- *fittizia*, accompagnata, in altre parole, dalla consapevolezza specifica di una diversa realtà o di una totale irrealtà nei confronti della vita normale. (Callois 2000).

Un trenino di legno o una costruzione della lego come anche un pallone sono oggetti parlabili, hanno dimensioni, superficie, peso, morfologia e alcune volte anche audio. Il video invece ha di per sé solamente la possibilità di stimolare la visione.

Il VG infatti nasce con la Tv e utilizza lo stesso linguaggio anche se al contrario della TV il VG è interattivo. Per utilizzare i VG servono dunque alcune competenze: capacità induttiva, il ragionamento strategico, la coordinazione oculo-motoria, il tempismo, ed altri importanti processi cognitivi. (Fig. 1)

Non bisogna però dimenticare che non è solo un apparecchio mediale, ma anche un vero e proprio business e fin dall'inizio si tratto di un affare di successo che stimolò altri successi. Oggi come oggi sia la parte hardware che la parte software di un VG richiedono all'azienda produttrici grandi investimenti.

Se un certo grado di violenza e di azione è sempre stata parte dei giochi siano essi tradizionali o a video, le ultime tendenze denunciano svolte decisamente preoccupanti: automobilisti dediti ad investire il maggior numero possibile di passanti, *serial-killer* che vagano per le strade alla ricerca di esseri umani da uccidere, piccoli criminali che cercano di suscitare consensi presso il *boss* commettendo rapine, o uccidendo poliziotti, ecc. Siamo completamente fuori dagli schemi narrativi delle favole nel quale il male è al servizio del bene o della difesa di se stessi. La violenza dei VG è gratuita, ludica, è pura manifestazione di forza e di onnipotenza che non si ferma davanti al limite posto dall'altro, ma si impone in tutta la sua primordialità.

Figura 1.
Una ragazza usa un videogioco su un computer portatile

Proprio l'allontanamento dagli schemi narrativi fabulistici e l'approdo ad una violenza senza valori di carattere anche solo espiativi conferisce al VG violento una capacità di evocazione profonda. Ciò consente di avanzare letture interpretative che vedono nel videogioco una fonte di gratificazione del bisogno di potere e controllo sul reale; nel videogioco è possibile abbandonarsi all'illusione infantile di un controllo onnipotente sul mondo e a quella della negazione del bisogno dell'altro.

L'uso intensivo di VG può comportare una serie di complicazioni mediche dall'epilessia, a problemi ortopedici legati alla postura, problemi oculistici ma anche problematiche legate all'alimentazione e al ciclo sonno veglia. In ambito psichiatrico la trans dissociativa da videoterminale è stata descritta come sono stati descritti episodi depressivi e psicotici.

AGGRESSIVITÀ

All'inizio del secolo scorso, 1908, McDougall descrisse la *pugnacità*, ovvero l'istinto aggressivo tra gli istinti dell'uomo. L'aggressività intesa come intenzione di produrre un danno ad un'altra persona è stata da allora al centro di innumerevoli pubblicazioni.

Due autori si sono interessati all'origine etimologica del termine aggressività, e sono pervenuti a due esiti diversi, ma altrettanto significativi.

Giacomo Ghidelli nel 1998 sciveva «In latino, infatti, violenza è *vis*. Sempre in latino, all'inizio, uomo è *vir*». ambedue queste parole hanno la loro radice nel termine violenza.

Luisella De Cataldo invece (Neuburger, 1996) afferma: «…La storia dell'umanità inizia con un crimine orrendo: un fratricidio per motivi futili. Non c'è regno, città, dinastia, movimento ideologico che non abbia i suoi scheletri nell'armadio. Romolo uccide Remo e fonda Roma. Persino la religione comincia con una crocifissione che ha tutta l'aria di un errore giudiziario… » (pag.7).

L'aggressività come istinto

Letteralmente l'istinto è « uno schema di comportamento - programmato filogeneticamente e pertanto non acquisito - tendente ad una meta importante per la sopravvivenza dell'individuo o della specie, che l'organismo attua secondo modalità stabili e pressoché automatizzate » (Di Maria; Di Nuovo, 1984). Saranno l'etologia e la psicoanalisi ad interessarsi molto dell'aggressività.

LA TEORIA ETOLOGICA

Che l'aggressività sia in primo luogo una risorsa era chiaro già dai primi studi di Lorenz (1963). Senza l'aggressività non c'è sopravvivenza. In quest'ottica però appunto l'aggressività è in funzione di istinti di base che consente la sopravvivenza della specie. L'uomo uccide per sfamarsi o per difendersi. Lo stimolo della fame induce all'organizzazione del comportamento della caccia che comporta aggressività. Se l'organismo non riesce però ad incontrare uno stimolo sufficientemente idoneo all'espressione della sua energia, l'aggressività può cumularsi e dunque "esplodere" spontaneamente anche in assenza di chiare ragioni scatenanti.

La teoria di Freud

L'inquadramento dell'aggressività all'interno del "principio del piacere" comporta una lettura dell'aggressività come una reazione dell'individuo alle frustrazioni sperimentate durante la ricerca del piacere e dell'appagamento della libido. Nel suo scritto del 1920 Freud formulava il principio di ripetizione secondo il quale ripetiamo i comportamenti piacevoli. A fianco dell'istinto di vita *Eros*, Freud individuò quindi una pulsione di morte *Thanatos* che non tendeva tanto all'appagamento di un desiderio, quanto piuttosto al ritorno ad uno "stato inorganico originario". « Esistono due specie fondamentali di istinti, gli istinti sessuali, nel senso più ampio del termine (Eros) e gli istinti aggressivi, il cui scopo è la distruzione » (Freud, 1923). Esprimendo l'aggressività riduciamo la tensione connessa al bisogno di distruzione ca-

ratteristica di tale istinto e evitiamo che, rivolgendosi sul sé, tale tendenza conduca all'autodistruzione.

Il termine catarsi venne introdotto da Sigmund Freud in relazione ai temi dell'isteria; la cura catartica consentiva l'"abreazione" di un'energia repressa non liquidata, attraverso la rievocazione di una scena spiacevole rimossa (Freud-Breuer, 1985). Già in questa prima concezione si evidenziava come fosse «l'affiorare cosciente e l'espressione del materiale rimosso a consentire la liberazione delle cariche affettive legate a tale materiale» (Varin, 1998).

Alla fine degli anni '90 De Polo scriveva così a proposito della catarsi: «Non si tratterà più di purificazione dalle passioni o di scarica di energie represse, ma di creare le condizioni che permettano la pensabilità dell'esperienza emotiva » (De Polo, 1998). Ma allora la domanda è: come possiamo attivare il pensiero? Quali sono i fattori che favoriscono la rielaborazione?

Come osservava acutamente Liliane Lurçat (1990) «la televisione esercita un effetto di *fascinazione* sui bambini», nel senso che essi si sentono profondamente coinvolti da ciò che vedono nello schermo, e si illudono di partecipare ad uno scambio comunicativo, nonostante la comunicazione televisiva sia in realtà a senso unico. La TV è in grado di offrire al bambino schemi narrativi che hanno in sé stessi l'estremo. La realtà che la TV porta è per il bambino o completamente buona o completamente cattiva. Questo accade perché il pensiero infantile adopera categorie unidimensionali e dicotomiche nel processo di concettualizzazione della realtà.

Una ricerca condotta da Baroni e altri (1989) ha dimostrato ad esempio che le scene a più forte carica emotivo-eccitativa (come ad esempio le scene paurose) venivano ricordate meglio da un punto di vista quantitativo, nel senso che i bambini si dimostravano capaci di riferire accuratamente dettagli relativi ai singoli elementi verbali contenuti nella scena. Va inoltre tenuto presente che diversi studi dimostrano che i materiali televisivi fortemente saturi d'azione, emozioni e ritmi serrati tali cioè da indurre e mantenere un tasso elevato di arousal, possono produrre un impoverimento nei processi di elaborazione simbolica (Singer, 1982). La comprensione delle relazioni causali nel bambino può venire ostacolata dalla presenza di scene fortemente *emotigene* come quelle di una violenza fisica. Il bambino è in grado di focalizzare la sua attenzione solo su quello stimolo a discapito degli altri. (Collins e altri 1974)

L'aggressività come comportamento appreso

Pensare all'aggressività come ad un comportamento appreso significa necessariamente porsi la domanda sulle condizioni che possono suscitare l'aggressività. Secondo Buss (1961) l'aggressività è una «risposta che emette stimoli nocivi verso un altro organismo». E grazie all'approccio comportamentale se si iniziò finalmente a studiare l'aggressività cercando di capire come si genera. Per esempio Skinner, intorno agli anni '30, introdusse in psicologia il termine "condizionamento operante" per riferirsi ad un meccanismo tale per cui l'associazione di un esito piacevole ad una risposta, ne facilita la futura ricomparsa; il succedersi di una risposta e di un evento che la rende più probabile è detto "rinforzo". Il rinforzo può essere sia positivo (quando consiste nella presentazione di stimoli piacevoli) o negativo (quando invece consiste nell'eliminazione di uno stimolo disturbante, come una scossa elettrica, una risposta d'ansia...).

Bandura (1973) e Baron (1977) ad esempio, ritengono che ai fini della comprensione scientifica dell'atto aggressivo sia necessario tener presenti tutte le seguenti variabili:

- Le precedenti esperienze, il modo in cui la situazione viene percepita, l'abitudine alla risposta aggressiva, ecc.
- I processi di acquisizione di modelli e norme culturali favorevoli o meno all'espressione di aggressività: imitazione dei comportamenti presenti nella famiglia o nel gruppo dei pari, norme di carattere generale, stereotipi, ed altri schemi mentali acquisiti per esempio dai messa media.
- Lo stimolo che incita al comportamento aggressivo e la specifica situazione in cui l'aggressione si verifica.
- Il rinforzo del comportamento appreso e il suo mantenimento nel repertorio comportamentale del soggetto.

Bandura poi formulò il concetto di "reciproco determinismo" per indicare la violenza come la risultante di tre forze: ambiente, persona e comportamento della persona. Sono sostanzialmente i processi e le strutture cognitive a selezionare le informazioni rilevanti dell'ambiente, a consentirci di riconoscerle, e dunque a permetterci di mettere in atto gli schemi d'azione ritenuti più pertinenti ed adeguati. La violenza può anche crearsi dall'imitazione. Vale la pena ricordare che con l'imitazione il soggetto si appropria rapidamente di insiemi articolati e complessi di conoscenze o di comportamenti in virtù di ciò che vede fare ad un'altra persona (il modello) evitando di apprendere ogni cosa per prove ed errori, e di mettere in atto quei comportamenti che hanno condotto ad esiti svantaggiosi per il modello (il rinforzo vicario).

Nella prima metà degli anni '50 del secolo scorso Zajonc's (1954) fece delle osservazioni relative alla scelta del leader. Il leader era designato in base al successo ottenuto con le sue azioni indipendentemente dalle modalità usate per ottenere il successo.

Gli studi condotti da Bandura tra la prima metà degli anni '60 e gli inizi degli anni '70 hanno consentito di guardare per la prima volta al rapporto tra la visione della TV e l'apprendimento dei comportamenti. Poiché e la violenza appare in TV molto più spesso di quanto non accada nella vita reale, i mezzi di comunicazione offrono più opportunità di sperimentare la violenza rispetto alla vita stessa offrendo un maggior numero di

"modelli". Per lo spettatore le azioni rappresentate insegnano come comportarsi, quale tipo di atteggiamento sia adeguato in una data situazione e, specialmente, quale tipo di conseguenza vi faccia seguito (Bandura, 1965, 1971, 1973). Emblematica da questo punto di vista è stata l'osservazione compiuta da bandura nello studio del 1963 quando dimostrò che anche i bambini che avevano giudicato negativamente il comportamento aggressivo di un modello visto in TV, erano disposti ad imitarlo se vedevano che ad esso faceva seguito una qualche forma di vantaggio materiale o sociale per il protagonista.

Termini quali *disinibizione* e *desensibilizzazione emozionale* sono stati utilizzati da Bandura per indicare come la visione ripetuta di scene violente può condurre tanto ad una disinibizione del comportamento, quanto ad una desensibilizzazione emozionale. I

Gli studi condotti da Comstock nel 1978 e nel 1980 hanno confermato che i media disinibiscono nel senso che la capacità di inibire la violenza è diminuita dalla visione della violenza sui media. Per quanto riguarda invece la desensibilizzazione emozionale è il frutto di una continua esposizione a fenomeni violenti. Assistere continuamente alla violenza porta ad un abbassamento della sensibilità emotiva alla violenza.

Nel 1977 Thomas ha confermato questo dato. Tanto gli adulti quanto i bambini, sottoposti ad un video aggressivo di almeno 11 minuti, mostrano un livello di responsività emozionale diminuito quando sono posti davanti a scene di aggressione reale. Inoltre bambini esposti a un programma televisivo violento sono meno propensi a intervenire con azioni appropriate in un alterco fra altri due bambini, rispetto a coloro che avevano visto un film neutro (Thomas & Drabman, 1975).

Prima di passare gli aspetti teorici dell'aggressività vale la pena di osservare che i mass media utilizzano schemi narrativi comuni. Per esempio nei mass media coloro che hanno comportamenti aggressivi hanno delel ricompense o in termini materiali o psicologiche. L'eroe è ricco, potente e invidiato.

La teoria di Dollard e Miller

È il 1939 quando viene pubblicato il famoso libro "Frustrazione e aggressività" ed è la prima espressione del così detto Gruppo di Yale. (Dollard e altri, 1939). Il libro aveva l'ambizione di coniugare la psicoanalisi con l'approccio comportamentale. La tesi di Dollar e Miller è che la pulsione all'aggressività non è innata va deriva dalla frustrazione. La frustrazione veniva qui intesa come quella condizione che insorge quando il raggiungimento di un fine incontra un ostacolo. È un vero e proprio circolo: la frustrazione conduce sempre ad una qualche forma di aggressività e l'aggressività è sempre conseguenza di una frustrazione. Altra questione è la direzione dell'aggressività. Non sempre infatti l'aggressione viene diretta verso la fonte della frustrazione. Se per esempio la frustrazione ci venga inflitta da un soggetto molto più forte o potente di noi o da qualcuno di cui non ci si possa vendicare, l'aggressione può essere "spostata" verso altre mete.

Non passarono molti anni che lo stesso autore propose una variazione della teoria. Le osservazioni sperimentali infatti non confermavano la teoria formulata. La frustrazione poteva essere seguita da reazioni diverse da quelle aggressive come ad esempio dalla fuga, dal pianto o dall'apatia. Interessante per quel tempo fu senza dubbio l'osservazione che un killer professionista direzionava la sua aggressività secondo motivazioni che apparentemente non avevano nulla a che fare con la frustrazione.

Mantenendo al centro la frustrazione Miller sostenne che l'aggressività era *una* delle risposte possibili alla frustrazione e la frustrazione era responsabile non più di una reazione violenta, quanto di uno stato di facilitazione e preparazione all'aggressività. Se la frustrazione rimaneva come necessaria condizione per l'aggressività non era però sufficiente. (Miller et al.,1941)

Berkowitz concentrò i propri studi sulle condizioni sotto le quali lo stato di tensione interno creato dalla frustrazione sfociasse in un atto aggressivo, mentre Tannenbaum e Zillman si dedicarono allo stato emotivo da queste suscitato.

In letteratura sono stati utilizzati diversi modelli intepretativi come il GAM acronimo di *General Model Aggression*. (Bushman 2002)

Recentemente è stato pubblicato un articolo nel quale viene proposto un modello basato sulla teoria cognitive e sociale. Secondo gli autori sarebbe possibile predire la violenza da parte dell'adolescente se si conoscono la self-efficacy, le attitudini e le strategie alternative al conflitto. (Josephson WL 2008)

USO DI VIDEOGIOCHI VIOLENTI E AGGRESSIVITÀ

L'uso della tecnologia digitale è ormai ampiamente diffuso (Kaiser Family Foundation 2002; Bricolo F, et al 2007) e come per il cinema anche per i videogiochi esiste un sistema di *rating* che fornisce indicazioni sul tipo di gioco e consiglia di usarlo per alcune fasce d'età e non per altre. (Haninger K 2004) Questo sistema è tuttavia al centro di numerose critiche e dibattiti. Pur essendo uno strumento pensato per gli educatori (genitori, insegnanti) in realtà è poco conosciuto e quindi quasi mai utilizzato. (Thompson KM, 2001)

È bene comunque distinguere i problemi derivati ad un uso eccessivo di computer, Internet, e videogiochi (Bricolo F et al 2002) da comportamenti aggressivi indotti dalla visione di violenza attraverso computer, Internet, e videogiochi. Negli ultimi decenni diversi autori hanno indagato l'impatto che la violenza osservata alla

Figura 2.
Un fotogramma di un videogioco di corse in macchina. È visibile in primo piano una persona stesa per terra in mezzo al sangue.

TV ha sui ragazzi e le ragazze. In particolare sono stati osservati, l'aumento dell'aggressione, la desensibilizzazione e la paura. (Murray 1998; Thousand et al 2000; Pecora et al 2006) Nel 2001 Craig Anderson ha pubblicato una importante metanalisi rivedendo la letteratura su questo tema e anche studi successivi hanno confermato il dato. (Gentile 20025)

Carmageddon (Fig. 1 e 2) è uno dei giochi che maggiormente è stato al centro di dibattiti e discussioni. Il giocatore per prendere punti e vincere deve tra le altre cose investire dei pedoni.

DALLA PSICOLOGIA ALLA NEUROBIOLOGIA

Gli studi sugli animali hanno confermato l'ipotesi per cui comportamenti antisociali, violenti e psicopatici potrebbero essere attribuiti alla lesione di alcune aree cerebrali quali la corteccia prefrontale dorsale e ventrale, l'amigdala e il giro angolato. (Miczek KA. 2007; Karli P. 2006)

Nello studio del 2001 di Lee R si sono indagati gli aspetti genetici, farmacologici e di neuroimaging della violenza e dell'aggresività. Sono stati trovati ridotti livelli di 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) nel liquido cerebrofinale associati all'impulsività aggressiva. Nella stessa maniera è stata riscontrata una diminuita responsività serotoninerigica sempre associata all'aggressività. Gli studi di neuroimaging hanno invece mostrato un coinvolgimento della corteccia prefrontale.

Nel 2004 Müller JL ha pubblicato una interessante revisione sugli aspetti neurobiologici della violenza. Gli stessi autori ammettono che al momento non è possibile identificare un network specifico per la violenza. L'ipotesi che comunque permane è che sia fortemente legata al sistema serotoninergico e che coinvolga diverse regioni quali la corteccia orbito frontale, il lobo temporale a l'amigadala.

Nell'ultimo decennio dunque s'è iniziato ad indagare prima su animali e poi sull'uomo le basi biologiche della violenza.

IL CONTRIBUTO DELLE SCIENZE DI NEUROIMAGING

Utilizzando strumenti quali la risonanza magnetica funzionale e la tomografia ad emissione di positroni è oggi possibile fotografare e filmare quello che accade all'interno del cervello di un soggetto in varie situazioni. Koepp nel 1998 per esempio documentò il rilascio di dopamina da parte dello striato durante un task con videogame.

Murray nel 2006 parte dalla considerazione che mentre la violenza alla TV è stata ampiamente studiata nei sui effetti sociali e comportamentali, non ci sono studi sull'attivazione di aree cerebrali. Nel loro studio hanno allora indagato 8 ragazzi che hanno osservato scene violenze e scene non violente alla TV mentre erano in una fMRI. Le aree che si sono attivate in ambedue i casi sono l'area visiva e uditiva. La visione di violenza attivava invece una regione dell'emisfero destro: il precuneo, il cingolato posteriore, l'amigdala, l'inferiore parietale e la corteccia prefrontale e premotoria. L'attivazione di queste aree cerebrali durante la visione della violenza o della non violenza potrebbe spiegare le osservazioni che sono state fatte in diversi studi nei quali si è osservato che chi os-

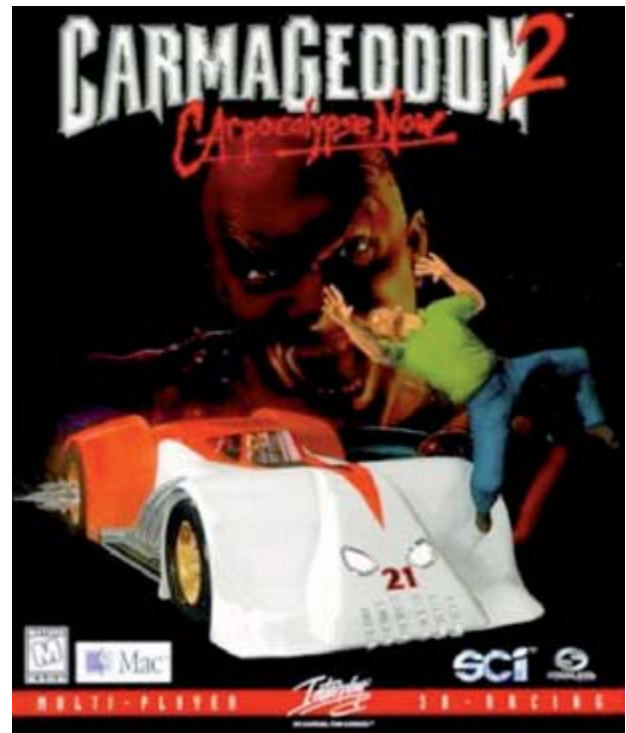



Figura 3.
La copertina del gioco Carmageddon con l'immagine di un pedone investito da una macchina.

serva più violenza alla Tv tende ad essere più aggressivo.

Mathiak nel 2006 ha indagato un campione di 13 giocatori esperti che usavano un gioco violento, i così detti first-person shotter. Conducendo uno studio di fMRI su questi soggetti si è riscontrata una attivazione della aprte dorsale del cingolato anteriore e una disattivazione del rosto del cingolato anteriore e dell'amigdala. Gli autori propongono che gli ambienti virtuali possono essere utilizzati per lo studio dei comportamenti seminaturali.

Carnagey nel 2006 ha proposto uno studio sul GAM General Aggressione Model. Secondo questo modello l'esposizione a media con contenuto di violenza aumenta i pensieri aggressivi in tre aspetti quali arousal, cognizione e affetto. Gli studi precedenti a quello di Carnagey del 2006 hanno confermato il GAM ma erano limitati solamente alla variabile dell'arousal. L'evoluzione tecnologica consente di indagare anche gi aspetti relativi alla cognizione e agli affetti.

Weber nel 2006 osserva che le metanalisi prodotte rivelano un piccola ma significativa associazione tra il giocare con un VG violento e reagire aggressivamente. Partendo da questi dati sono stati indagati 13 maschi che hanno giocato con un VG violento di ultima generazione durante una fMRI. Gli studi precedenti suggeriscono che la violenza virtuale sopprime le aree deputate agli affetti come la corteccia cingolata anteriore (ACC) e l'amigdala. Paragonalo gruppi di giocatori che avevano o non avevano giocato con VG violenti questa ipotesi è stata confermata.

King nel 2006 ha utilizzato l'fMRI su 12 soggetti sani sottoponendoli a due condizioni diverse. In una condizione c'era un comportamento aggressivo (uccidere un umanoide aggressivo) e nell'altra il comportamento era compassionevole aiutare una persona bisognosa. Sorprendentemente lo stesso circuito neuronale che include l'amigdala, la corteccia prefrontale ventromediale, si attivano in ambedue i casi.

Nel 2008 Hoeft ha documentato mediate risonaza magnetic funzionale una differenza di genere. I maschi attivano maggiormente il sistema mesolimbibo e corticale rispetto alle femmine. Questo potrebbe spiegare il fatto che i maschi tendono ad utilizzare maggiormente i videogiochi.

CONSIDERAZIONI

Se nel '900 si sono alternate diversi sistemi di interpretativi della violenza e dell'aggressività, negli ultimi dieci anni si assiste ad un fiorire di indagini di tipo neurobiologico e di neuorimaging.

A partire dalla fine degli anni '90 ad oggi sono stati pubblicati alcuni studi che hanno indagato con tecniche di neuroimaging la correlazione tra la visione della violenza attraverso i media e i videogiochi e i comportamenti violenti. Gli studi finora condotti hanno importanti limitazioni metodologiche a partire dal risicato numero di soggetti studiati ma anche alla stessa definizione di aggressività e la sua misurazione. Non basta infatti affermare che l'esposizione alla violenza attraverso la TV o i videogiochi induce comportamenti violenti.

Con tutta probabilità nei prossimi anni ci sarà un fiorire di studi su questo tema. Questa stagione di studi dovrà principalmente concentrarsi sugli aspetti metodologici quali: definizione e misurazione di aggressività e violenza, caratteristiche demografiche, fisiche e psicologiche del campione di soggetti da studiare, famigliarità per disturbi psichiatrici, attitudine al gioco con strumenti elettronici, tipo di gioco.

BIBLIOGRAFIA

1. Aderman, D.; Berkowitz, L. (1970). Observational set, empathy, and helping. *Journal of Personality and Social Psychology*. Vol.14, pp. 141-148.
2. Amadei, Gherardo (1998). Lo psicoanalista e il mondo esterno: quali possibilità di ricerca scientifica? In Imbasciati, A.; De Polo, R.; Sigurtà, R. (a cura di) *Schermi violenti. Catarsi o contagio?* Borla: Roma.
3. American Psychiatry Association (1978). *Dizionario di psichiatria*, Ed. New Compton, Città di Castello.
4. Anderson CA, Bushman BJ. Effects of violent video games on aggressive behavior, aggressive cognition, aggressive affect, physiological arousal, and prosocial behavior: a meta-analytic review of the scientific literature. Psychol Sci. 2001 Sep;12(5):353-9
5. Antinucci, F. (1992). Piaget vive nei videogiochi. *Psicologia Contemporanea*. Marzo- Aprile, Vol 19 (110).
6. Bandura A, Ross, D.; Ross, S. (1963). Vicarious reinforcement and imitative learning. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, Vol 67 (6), pp. 601-607.
7. Bandura A. (1965). Influence of models' reinforcement contingencies on the acquisition of imitative responses. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1, pp. 589-595.
8. Bandura, A. (1971). *Social learning theory*. New York: General Learning Press.
9. Bandura, A. (1973). *Aggression: a social learning analysis*. Englewood Cliffs, Prentice-Hall.
10. Baron, R. A. (1977) *Human Aggression*. New York, Plenum Press.
11. Berkowitz, L.; Corwin, R.; Hieronimus, M. (1963). Film violence and subsequent aggressive tendencies. *Public Opinon Quarterly*. Vol.27, pp. 217-229.
12. Berkowitz, L.; Geen, R. (1967). Stimulus qualities of the target of aggression: a further study. *Journal of Personality and Social Psychology*, Vol.5, pp.364-368.
13. Bushman, B.J.; Geen, R.G. (1990). Role of cognitive-emotional mediators and individual differences in the effects of media violence on aggression. *Journal of Personality and Social Psychology*, Vol.58, pp.156-163.
14. Bushman BJ, Anderson CA. Violent Video Games and Hostile Expectations: A Test of the General Aggression Model. *PSPB*, Vol. 28 No. 12, December 2002 1679-1686
15. Buss, A.; Durkee, A. (1957). An inventory for assessing different kinds of hostility. *Journal of Consulting Psychology*. Vol.21, pp.343-348.
16. Buss, A. H. (1961). *The psychology of aggression*. New York, Wiley.
17. Bricolo F, Gentile DA, Smelser RL, Serpelloni G. Use of the computer and Internet among Italian families: first national study. Cyberpsychol Behav. 2007 Dec;10(6):789-97.
18. Bricolo F, Serpelloni G. Addiction e uso della tecnologia digitale: revisione preliminare della letteratura. In: Serpelloni G, Gerra G (a cura di) Vulnerabilità all'addiction. pp. 161-171, 2002
19. Caillois, R. (2000), *I giochi e gli uomini, la maschera e la vertigine*, Tascabili Bompiani, Milano
20. Calvert, Sandra L.; Tan, Siu Lan (1996). Impact of virtual reality on young adults' physiological arousal and aggressive thoughts: Interaction versus observation. In Patricia M. Greenfield, Rodney R. Cocking (Eds.), *Interacting with video. Advances in applied developmental psychology*, Vol. 11. pp. 67-81.
21. Caprara, G.V. (1983), La misura dell'aggressività: contributo di ricerca per la costuzione e la validazione di due scale per la misura dell'irritabilità e della suscettibilità emotiva. *Giornale Italiano di Psicologia*, X (1), pp.107-127.
22. Caprara, G.V.; Renzi, P.; Amolini, P.; D'Imperio, G.; Travaglia, P.; (1984). The eliciting cue value of aggressive slides reconsidered in a personological perspective: the Weapon effect and irritability. *European Journal of Social Psychology*, Vol.14, pp.312-322.
23. Caprara, G.V.; Renzi, P.; D'Augello, D.; D'Imperio, G.; Rielli, I.; Travaglia, G. (1985a). Interprpolating physiscal exercise between instigation to aggress and aggression: the role of irritability. *Aggressive Behavior*, Vol.12, pp.83-91.
24. Caprara, G.V.; Borgogni, L.; Cinanni, V.; Di Giandomenico, F.; Passerini, S. (1985b). Indicatori della condotta aggressiva. *Giornale Italiano di Psicologia*, X (1), pp.107-127.
25. Caprara, G.V.; Pastorelli, C. (1989). Toward a reorientation of research on aggression. *European Journal of Personality*. Vol.3 (2), pp.121-138.
26. Carnagey NL, Craig A. Anderson CA, Bartholow BD. Media Violence and Social Neuroscience New Questions and New Opportunities. Current Directions in Psychological Science, Volume 16, Number 4, August 2007, pp. 178-182(5)
27. Carlà, F. (1994). *Space Invaders. La vera storia dei videogames*. Interaction libri: Bologna.
28. Cattel, R.B.; Sheier, I.H. (1961). *The meaning of measurement of neuroticism and anziety*. The Roland Press Company, New York.
29. Cerami, Vincenzo (1998). Violenza virtuale e crisi della presenza. In Imbasciati, A.; De Polo, R.; Sigurtà, R. (a cura di) *Schermi violenti. Catarsi o contagio?* Borla: Roma.
30. Chambers, John H.; Ascione, Frank R (1987). The effects of prosocial and aggressive videogames on children's donating and helping. *Journal of Genetic Psychology*, Dec Vol 148 (4) pp. 499-505.
31. Chandler, Daniel (1994). Video games and young players. *Media and Communication Studies*, december.
32. Clark, M.; Isen, A. (1982). Toward understanding the relationship between feeling states and social behavior. In Hastorf, A.; Isen, A. (Eds.) *Cognitive Social Psychology*. New York: Elsevier.
33. Collins, W.A.; et.al. (1974). Observational learning of motives and consequences for television aggression: a developmental study. *Child Development*, 45.
34. Collins, W.; Getz, S. (1976). Children's social responses following modeled reactions to provocation: prosocial effects of a TV drama. *Journal of Personality*. Vol.44, pp.488-500.
35. Collins, A.; Loftus, E. (1975). A spreading-activation theory of semantic memory. *Psychological Reviw*, Vol.82, pp.407-428.
36. Colombo, F. (1989). *Ombre sintetiche*. Liguori: Napoli.
37. Colombo, F.; Cardini, D. (1996). I videogame tra gioco e comunicazione. In Di Spirito, F.; Ortoleva, P.; Ottaviano, C. (a cura di), *Lo strabismo telematico: contraddizioni e tendenze della società dell'informazione*. UTET libreria [Roma], Telecom Italia, pp. 221-278.
38. Colombo, Furio (1985). Riflessioni sui videogames. *Comunicazioni Sociali*. ottobre-dicembre, n.4, pp. 12-18.
39. Colwell, John; Grady, Clare; Rhaiti, Sarah (1995). Computer games, self-esteem and gratification of needs in adolescents. *Journal of Com-*

munity and Applied Social Psychology, Aug Vol 5 (3) pp. 195-206.
40. Comstock, G.; Chaffee, S.; Katzman, N.; McCombs, M.; Roberts, D. (1978). *Television and human behavior*. New York: Columbia University Press.
41. Comstock, G. (1980). New emphases in research on the effects of television and film violence. In Palmer, E.; Dorr, A. (Eds.) *Children and the faces of television*. New York: Academic Press.
42. Cooper, J.; Mackie, D. (1986). Video games and aggression in children. *Journal of Applied Social Psychology*. Vol.16, pp. 726-744.
43. Cory, C.T. (1983). Pac-Man as a playmate. *Psychology Today*. January, pag.58.
44. Creasy, G.; Myers BJ (1986). Video games and children: effects on leisure activities, schoolwork, and peer envolvement. *Merril-Palmer Quarterly*, 32, pp.251-256.
45. De Polo, Renato (1998). Catarsi o contagio: un problema ancora attuale? In Imbasciati, A.; De Polo, R.; Sigurtà, R. (a cura di) *Schermi violenti. Catarsi o contagio?* Borla: Roma.
46. Di Maria, Franco; Di Nuovo, Santo (1984). *L'aggressività umana*. *Teorie e tecniche di indagine*. Giunti Barbera: Firenze.
47. Dollard, J.; Doob, L.W.; Miller, N.E.; Mowrer, O.H. and Sears, R.T. (1939). *Frustration and Aggression*. New Haven; Yale University Press (trad.it. *Frustrazione e aggressività*, Firenze, Giunti, 1967).
48. Elmer DeWitt, Philip (1993b). Too violent for kids?. *TIME, The Weekly Newsmagazine*. 27 September, Vol 142 (13), pp. 54-56.
49. Freud, A (1928). *Introduction to the tecnique of child analysis*. (L.P. Clark, trans.). New York: Nervous and Mental Disease Publishing.
50. Freud, Sigmund (1920). *Al di là del principio di piacere*. Opere, Boringhieri: Torino, 1967-1980.
51. Freud, Sigmund (1923). *Das Ich und das Es* (tr.it. *L'Io e L'Es*. In Opere, Boringhieri: Torino, 1967-1980.vol.9
52. Freud, Sigmund (1930). *Il disagio della civiltà*. Opere, Boringhieri: Torino, 1967-1980.
53. Gardner, James E (1991). Can the Mario Bros. help? Nintendo games as an adjunct in psychotherapy with children. *Psychotherapy*; Win Vol 28(4) 667-670
54. Ghidelli, Giacomo (1998). Lo spazio della domanda. In Imbasciati, A.; De Polo, R.; Sigurtà, R. (a cura di) *Schermi violenti. Catarsi o contagio?* Borla: Roma.
55. Goldstein, S. (1994). Ratings for video game violence debated: VSDA proposes voluntary industry system. *Advertising Age*, 17 January, pp 41, 141.
56. Haninger K, Thompson KM. Content and ratings of teen-rated video games. JAMA. 2004 Feb 18;291(7):856-65
57. Hearold, S. (1979). *Meta-analysis of the effects of television on social behavior*. Unpublished doctoral dissertation, University of Colorado.
58. Hoeft F, Watson CL, Kesler SR, Bettinger KE, Reiss AL. Gender differences in the mesocorticolimbic system during computer game-play. J Psychiatr Res. 2008 Jan 12 [Epub ahead of print]
59. Huesmann, R.L.; Eron, L.D.; Lagerspetz, K. (1984). Intervening variables in the TV violence-aggression relation: evidence from two countries. *Developmental Psychology*. Vol.20 (5), pp. 746-775.
60. Huff, Graham; Collinson, Frances (1987). Young offenders, gambling and video game playing. *British Journal of Criminology*, Fal Vol 27 (4) pp. 401-410.
61. Huizinga, J (1939). *Homo Ludens*. Tr. It. Einaudi, Torino, 1973. Imbasciati, Antonio (1998). Dallo schermo allo spettatore: quale pensiero a attraverso quale linguaggio? In Imbasciati, A.; De Polo, R.; Sigurtà, R. (a cura di) *Schermi violenti. Catarsi o contagio?* Borla: Roma.
62. Josephson WL, Proulx JB. Violence in young adolescents' relationships: a path model. J Interpers Violence. 2008 Feb;23(2):189-208.
63. Jacobson, E (1953). The Affects and Their Pleasure- Unpleasure Qualities in Relation to the Psychic Discharge Processes. In Loewenstein, R. M. (Ed.) *Drives, Affects, Behavior*. International Universities Press, New York, pp.38-66.
64. Jackson, James O (1993). Videokids. *TIME, The Weekly Newsmagazine*. 27 September, Vol 142 (13), pag.57.
65. Jolivalt, B. (1994). *Les jeux vidéo*. Presses Universitaire de France: Parigi.
66. Kafai, Yasmin B. (1996). Gender differences in children's construction of video games. In Patricia M. Greenfield, Rodney R. Cocking (Eds.), *Interacting with video. Advances in applied developmental psychology*,Vol. 11, pp. 39-66.
67. Kestenbaum, G.I.; Weinstein, L. (1985) Personality, psychopatology, and developmental issues in male adolescent video game use. *Child Psychiatry*. 24, pp. 329-337.
68. Kinder, Marsha (1996). Contextualizing video game violence: From "Teenage Mutant Ninja Turtles 1" to "Mortal Kombat 2.". In Patricia M. Greenfield, Rodney R. Cocking (Eds.), *Interacting with video. Advances in applied developmental psychology*, Vol. 11, pp. 25-37.
69. King JA, Blair RJ, Mitchell DG, Dolan RJ, Burgess N. Doing the right thing: A common neural circuit for appropriate violent or compassionate behavior. Neuroimage. 2006 Apr 15;30(3):1069-76. Epub 2005 Nov 22
70. Kirsh, S.J. (1998). Seeing the world through Mortal Kombat-colored glasses: violent video games and the development of a short-term hostile attribution bias. *Childhood: A Global Journal of Child Research*, Vol.5 (2), pp.177-184.
71. Klein, George, S. (1976). Psychoanalytic Theory. An Exploration of Essential, 1976. International Universities Press. Trad. it. *Teoria Psicoanalitica. I fondamenti*. 1993, Raffaello Cortina Editore: Milano.
72. Klein, M (1932). *The psycho-analysis of children*. London: Hogarth. Kubey, R.; Larson, R. (1990). The use and experience of the new video media among children and young adolescent. *Communication Research*. Vol.17, pp. 107-130.
73. Kaiser Family Foundation (2002): Key facts: children and video games. http://www.kff.org/entmedia/3271-index.cfm
74. Karli P. The neurobiology of aggressive behaviour.C R Biol. 2006 May-Jun;329(5-6):460-4. Epub 2006 May 2
75. Koepp MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T, Brooks DJ, Bench CJ, Grasby PM. Evidence for striatal dopamine release during a video game. Nature 1998 May 21;393(6682):266-8
76. Landman, J.; Manis, M. (1983). Social cognition: some historical and theoretical perspectives. In Berkowitz, L. (Ed.) *Advances in experimental social psychology*. (Vol.16, pp.49-123). San Francisco: Academic Press.
77. Lang, P.J. (1979). A bio-informational theory of emotional imagery. *Psychophysiology*. Vol.16, pp.495-512.
78. Larking, K.T.; Manuck, S.B.; Kasprowicz, A.L. (1989). Heart rate feedback-assisted reduction in cardiovascular reactivity to a videogame challenge. *The Psychological Review*. Vol.39, pp. 365-371.
79. Larkin, K.T.; Zayfert, C.; Abel, J.L.; Veltum, L.G. (1992). Reducing heart rate reactivity to stress with feedback. *Behavior Modification*. Vol.16, pp.118-131.
80. Lawendel, Andrea (1999). Gli affari? Si fanno col cyber. In *Sette*, 7 Gennaio, n.1, pp.32-33.

81. Lawler, K.A.; Harralson, T.L.; Armstead, C.A.; Schmied, L.A. (1993). Gender and cardiovascular responses: what is the role of hostility? *Journal of psychosomatic Research*. Vol.37, pp. 603-613.
82. Le Diberder, Alain; Le Diberder, Frédéric (1993). Chi ha paura dei videogiochi? (trad.it. Irene Bitelli, Elena Carnero). *Multi Media*, anno II, n.2, pp. 31-50.
83. Lee R, Coccaro E. The neuropsychopharmacology of criminality and aggression. Can J Psychiatry. 2001 Feb;46(1):35-44
84. Leerhsen, C.; Zabarasky, M.; McDonald, D (1983). Video games zap Harward. *Newsweek*, 101, pag.92.
85. Leventhal, H. (1980). Toward a comprehensive theory of emotion. In Berkowitz, L. (ed.). *Advances in experimental social psychology*. New York: Academic Press. Liebert, R.; Sprafkin, J.; Davidson, E. (1982). *The early window: effects of television on children and youth* (2nd ed.). New York: Pergamon Press.
86. Lin, S.; Lepper, MR (1987). Correlates of children's usage of video games and computers. *Journal of Applied Social Psychology* 17, pp.72-93.
87. Loftus, G. R.; Loftus, E. F (1983). *Mind at play: the psychology of video games*. Basic Books: New York.
88. Lorenz, K (1963). *Das Sogenannte Böse*. Vienna: Borotha-Schoeler (trad.it. *L'aggressività*, Milano, Il Saggiatore, 1969).Lurçat, L.; (1990). Impact de la violence télévisuelle, in *Enfance*, Tomo 43, n.1.
89. Maeda, Y.; Kurokawa, T.; Sakamoto, K.; et al (1990). Electroclinical study of video-game epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 32, pp.493-500.
90. Mandler, G. (1980). The generation of emotion: a psychological theory. In Plutchik, R.; Kellerman, H. (a cura di) Emotion: *Theory, Research and Experience*. Academic press, New York.
91. Mathiak K, Weber R. Toward brain correlates of natural behavior: fMRI during violent video games. Hum Brain Mapp. 2006 Dec;27(12):948-56
92. McClure, R.F.; Mears, F.G (1984). Video game players: personality characteristics and demographic variables. *Psychological Reports*, 55, pp.271-276.
93. McClure, R.F.; Mears, F.G (1986). Video game playing and psychopathology. *Psychol. Reports*, Vol.59, pp.59-62.
94. McDougall, W (1908). *Introduction to Social Psychology*. London: Methuen.
95. Milgram, S. (1963), Behavioral study of obedience. *Journal of Abnormal and Social Psychology*. Vol.67, pp.371-378.
96. Millar, Susanna. (1974). *La psicologia del gioco infantile*. Boringhieri. Titolo originale: *The Psychology of Play*, Penguin Books, Harmondsworth, Middlesex, 1968.
97. Miczek KA, de Almeida RM, Kravitz EA, Rissman EF, de Boer SF, Raine A. Neurobiology of escalated aggression and violence. J Neurosci. 2007 Oct 31;27(44):11803-6
98. Müller JL, Sommer M, Weber T, Hajak G. [Neurobiology of violence: results of empirical and experimental studies of reactive violence] Psychiatr Prax. 2004 Nov;31 Suppl 1:S50-1
99. Murray, J. P. (1998). Studying television violence: A research agenda for the 21st century. In J. K. Asamen & G. L. Berry (Eds.), *Research paradigms, television, and social behavior* (pp. 369–410).
100. Murray JP, Liotti M, Ingmundson PT, Mayberg HS, Pu Y, Zamarripa F, Liu Y, Woldorff MG, Gao JH. Children's Brain Activations While Viewing Televised Violence Revealed by fMRI. Media Psychology 2006 8, 25–37
101. Nelson, J.; Gelfand, D.; Hartmann, D. (1969). Children's aggression following competition and exposure to an aggressive model. *Child-Development*, Vol.40, pp. 1085-1097.
102. Neuburger de Cataldo, Luisella (1996). Violenza e apprendimento tra tecno-immaginario e apparizioni immateriali. In Neuburger de Cataldo, Luisella (a cura di), *Mass Media, Violenza e Giustizia Spettacolo*. ISISC, Atti e Documenti, vol.11. CEDAM: Padova.
103. Orlick, T.D. (1981). Positive socialization via cooperative games. *Developmental Psychology*. Vol.17, pp.426-429.
104. Pecora, N., Murray, J. P., & Wartella, E. (Eds.). (2006). *Children and television: 50 years of research*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
105. Pellizzari, Tommaso (1999). Macché mamma, voglio Lara. In *Sette*, 7 Gennaio, n.1, pp. 26-32.
106. Provenzo, Eugene F. (1991). *Video kids: making sense of Nintendo*. Cambridge, MA. Harward University Press.
107. Salvini, A. (1988). *Il rito aggressivo*. Giunti: Firenze.
108. Scott, Derek (1995). The effect of video games on feelings of aggression. *Journal of Psychology*, Mar Vol 129 (2) pp. 121-132.
109. Segal, K.; Dietz, W.H. (1991). Physiologic responses to playing a video game. *Am J Dis Child*. Vol. 145, pp. 1034-6.
110. Selnow GW. (1984). Playing videogames: the electronic friend. *Journal of Communication*, Vol 34 (2), pp. 148-156.
111. Sherif, M.; Sherif, C.W.; (1985). *Groups in harmony and tension*. New York: Harper.
112. Shimai, Satoshi; Masuda, Kimio; Kishimoto, Youichi (1990). Influences of TV games on physical and psychological development of Japanese kindergarten children. *Perceptual and Motor Skills*, Jun Vol 70 (3, Pt 1) pp. 771-776.
113. Silverman, L.; Sprafkin, J. (1980). The effects of Sesame Street's prosocial spots on cooperative play between young children. *Journal of Broadcasting*. Vol.24, pp. 135-147.
114. Silvern, Steven B.; Williamson, Peter A (1987). The effects of video game play on young children's aggression, fantasy, and prosocial behavior. *Journal of Applied Developmental Psychology*, Oct-Dec Vol 8 (4) pp. 453-462.
115. Singer, D. (1982). Television and the developing imagination of the child. In Pearl, et.al. (a cura di) *Television and Behavior*, U.S. Government Printing Office, Washington.
116. Skirrow, G. (1990): "Hellivision": an analysis of video games' in Manuel Alvarado & John O. Thompson (Eds). *The Media Reader*. London: British Film Institute.
117. Sprafkin, J.; Liebert, R.; Poulos, R. (1975). Effects of a prosocial televised example on children's helping. *Journal of Experimental Child*. Vol.20, pp.119-126.
118. Staub, E. (1971). Use of role playing and induction in children's learning of helping or sharing behavior. Child Development. Vol. 42, pp.805-816.
119. Subrahmanyam, Kaveri; Greenfield, Patricia M (1996). Effect of video game practice on spatial skills in girls and boys. In Patricia M.
120. Greenfield, Rodney R. Cocking (Eds.), *Interacting with video. Advances in applied developmental psychology*, Vol. 11, pp. 95-114.
121. Thomas, M.H.; Drabman, R.S. (1975). Toleration of real-life aggression as a function o f exposure to televised violence and age of subjects. *Merril-Palmer Quarterly*. Vol.21, pp. 227-232.
122. Thomas, M.H.; Horton, R.W.; Lippincott, E.C.; Drabman, R.S. (1977). Desensitization to portrayals of real-life aggression as a function of

exposure to television violence. *Journal of Personality and Social Psychology*, Vol. 35. Pp- 450-458.

123. Thomas, R.; Cahill, J.; Santilli, L. (1997). Using an interactive computer game to increase skill and self-efficacy regarding safer sex negotiation: field test result. *Health Education and Behavior*. Vol.24 (1), pp.71-86.
124. Thousand Oaks, CA: Sage. Murray, J. P. (2000). Media effects. In A. E. Kazdin (Ed.), *Encyclopedia of Psychology Vol. 5* (pp. 153–155). New York: Oxford University Press.
125. Varin, Dario (1998). Gli effetti della violenza sullo schermo in età di sviluppo: i risultati di quarant'anni di ricerche. In Imbasciati, A.; De Polo, R.; Sigurtà, R. (a cura di) *Schermi violenti. Catarsi o contagio?* Borla: Roma.
126. Weber R, Ritterfeld U, Mathiak K, Does Playing Violent Video Games Induce Aggression? Empirical Evidence of a Functional Magnetic Resonance Imaging Study. Media Psychology, 2006 8, 39–60
127. Zajonc, R. B. (1954). Some effects of the "space" serials. *Publ. Opin. Quart.*, Vol18, pp. 365-374.
128. Zillmann, D. (1971). Excitation transfer in communication-mediated aggressive behavior. *Journal of Experimental Social Psychology*, Vol.1, pp. 419-434.
129. Zillman, D.; Katcher, A.H.; Milavsky, B. (1972). Excitation tranfer from physical exercise to subsequent aggressive behavior. *Journal of Experimental Social Psychology.* Vol.8, pp.247-259.
130. Zillmann, D.; Bryant, J. (1974). Effects of residual excitation on the emotional response to provocation and delayed aggressive behavior. *Journal of Personality and Social Psychology*, Vol.30, pp.782-791.
131. Zillman, D.; Hoyt, J.L.; Day, K.D. (1974). Strength and duration of the effect of aggressive, violent and erotic communication on subsequent aggressive behavior. *Communication Research*, Vol.1, pp.286-306.

Neuropsicologia

La valutazione neuropsicologica della persona che usa sostanze stupefacenti

Elisa Bellamoli [1]
Giada Zoccatelli [2]
Chiara Faccioli [1]
Francesco A. Bricolo [1]
Giovanni Serpelloni [3]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona
[2] Servizio di Neuroradiologia, Ospedale Civile Maggiore, Verona
[3] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

In un servizio di neurologia o in un centro di riabilitazione neurologica, i pazienti o i loro famigliari di solito arrivano lamentando direttamente difficoltà o deficit delle funzioni cognitive e chiedono espressamente la valutazione di questi aspetti. Nei Servizi per le Dipendenze (SerD), a differenza di quanto può accadere nei servizi citati sopra, i pazienti non chiedono aiuto principalmente per difficoltà cognitive bensì per cercare di smettere di usare sostanze o eliminare una dipendenza comportamentale. Difficoltà o deficit cognitivi, però, sono spesso presenti poiché l'uso di sostanze comporta un danno cerebrale acquisito (spesso non visibile con indagini strumentali quali la Risonanza Magnetica encefalica o la TAC). È per questo motivo che nei SerD i medici possono richiedere la valutazione neuropsicologica del paziente. Ciò consente di pianificare un trattamento che tenga presente tutte le difficoltà di quella persona, e dà inoltre la possibilità di mettere a punto un percorso educativo o psicologico in parallelo che riesca a potenziare o riabilitare le funzioni cognitive migliorando così l'aderenza al trattamento della dipendenza e rendendo l'intervento più efficace e rapido. Inoltre, con un follow up è possibile valutare il recupero delle funzioni dopo l'astinenza.

In questo capitolo, dopo aver chiarito che cos'è la neuropsicologia e di cosa si occupa, descriveremo brevemente le varie funzioni neuropsicologiche e le strutture cerebrali che sottostanno ad esse, poi tratteremo le diverse fasi e gli strumenti della valutazione neuropsicologica. Infine entreremo nel dettaglio dei deficit cognitivi associati alla tossicodipendenza e descriveremo le peculiarità della valutazione neuropsicologica della persona che fa uso di sostanze stupefacenti.

LA NEUROPSICOLOGIA

La neuropsicologia è una disciplina relativamente giovane che affonda però le sue radici in tempi abbastanza remoti: essa, infatti, fa parte delle neuroscienze, settore scientifico più ampio e longevo. Le neuroscienze sono un vasto corpus di discipline scientifiche il cui scopo è lo studio del cervello e, più in generale, del sistema nervoso. In tale contesto, la neuropsicologia si caratterizza per il suo obiettivo di studiare i processi cognitivi e comportamentali, correlandoli con i meccanismi anatomo-funzionali che ne sottendono l'attuazione (Umiltà 1999). Questa scienza dunque studia il comportamento umano e le funzioni neurali ad esso sottostanti. Come le neuroscienze, anche la neuropsicologia ha una natura eminentemente interdisciplinare: ad essa infatti concorrono le conoscenze della psicologia cognitivista, della neurologia, della neurofisiologia, della neuroanatomia e infine dell'intelligenza artificiale.

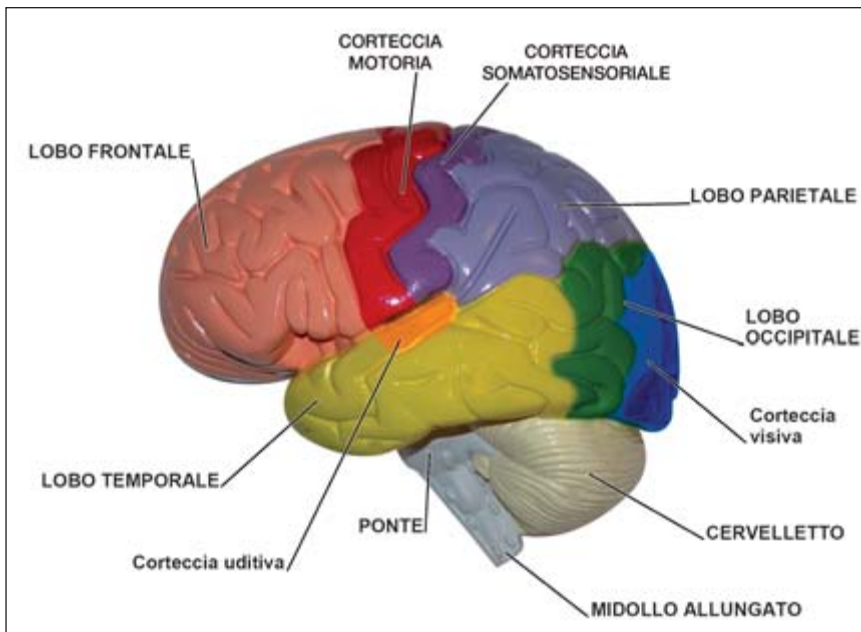
LA NASCITA DELLA NEUROPSICOLOGIA

La storia della neuropsicologia e, più in generale, dello studio del cervello e del comportamento umano, è strettamente connessa con la storia di molte altre discipline, come ad esempio la medicina, la filosofia e la psicolo-

gia. L'esame della compromissione delle funzioni cognitive in persone cerebrolese ha una lunga tradizione nella pratica clinica, ma, come campo coerente di indagine, ha una storia relativamente breve.

La data con la quale molti autori e studiosi di neuroscienze sanciscono la nascita della neuropsicologia è il 21 aprile 1861, cioè il giorno in cui, in una seduta della Società di Antropologia a Parigi, Pierre Paul Broca (1824-1880) presentò il caso di un suo paziente che, pochi giorni prima di morire, era diventato afasico, aveva perso cioè la capacità di esprimersi con le parole. Quel paziente era chiamato Tan, poiché tale era l'unica parola che egli era in grado di dire, nonostante riuscisse a comprendere senza problema ciò che veniva a lui detto dagli altri. Dopo la morte del paziente, l'autopsia rivelò una lesione in una porzione limitata del lobo frontale di sinistra. Da allora si sa che, negli esseri umani con preferenza per l'uso della mano destra, le funzioni linguistiche dipendono dall'emisfero cerebrale sinistro, e che quella porzione del lobo frontale di sinistra, la terza circonvoluzione frontale inferiore (oggi denominata "area di Broca"), è deputata alla produzione della parola. L'osservazione di Broca fu considerata la prima chiara dimostrazione di due principi sui quali, più di cento anni dopo, si sono basate le neuroimmagini: il cervello (la corteccia cerebrale, per essere precisi) è scomponibile in tante porzioni (aree) che svolgono funzioni diverse e queste funzioni sono indipendenti le une dalle altre (Legrenzi & Umiltà 2009) (figura 1).

LE FUNZIONI COGNITIVE SUPERIORI

Descriveremo qui le principali funzioni cognitive e le strutture cerebrali che sottostanno ad esse. Definire con chiarezza il concetto di funzioni cognitive superiori non è semplice. Le funzioni cognitive superiori fanno parte delle "funzioni esecutive", ossia l'insieme di diversi sottoprocessi mentali necessari per sapersi adattare a situazioni nuove (Shallice 1988, Burgess & Cooper 1996), al fine di "intraprendere con successo azioni indipendenti e finalizzate al proprio vantaggio" (Lezak 1995). Potremmo dire che le funzioni esecutive sono essenziali all'adattamento dell'uomo all'ambiente e quindi alla sua stessa sopravvivenza.

Le funzioni esecutive raggruppano processi come l'attenzione, la memoria di lavoro (working memory), la soluzione di problemi (problem solving), la progettazione e la modificazione del comportamento, necessari per raggiungere un particolare fine in maniera articolata e flessibile.

Si rilevano deficit alle funzioni esecutive dopo lesioni ai lobi frontali e prefrontali. Pertanto, soprattutto in passato, parlare di funzioni esecutive significava parlare di funzioni dei lobi prefrontali. Recenti ricerche hanno dimostrato che questo concetto va integrato con le importanti connessioni che le regioni corticali frontali instaurano con i nuclei cerebrali profondi, particolarmente con lo striato (Elliott 2003, Heyder et al. 2004). È tuttavia fuori dubbio che i lobi prefrontali svolgono un ruolo fondamentale.

I LOBI FRONTALI

La corteccia cerebrale dell'uomo è suddivisa dalla scissura interemisferica in un emisfero destro e sinistro. Ciascun emisfero è a sua volta suddiviso in lobi: frontale, temporale, parietale, occipitale. A livello sottocorticale distinguiamo la regione insulare e limbica.

Il lobo frontale (figura 2) si estende in avanti dalla scissura di Rolando e costituisce circa un terzo del tessuto cerebrale totale. Le regioni cerebrali che si trovano nei lobi frontali sono le più estese ed evolutivamente più recenti, deputate a funzioni particolarmente complesse. Esse appaiono al centro dell'attività nervosa dalla quale derivano le qualità intellettive e caratteriali che connotano la personalità dell'individuo e ne determinano lo stile di vita.

Al fine di capire la correlazione fra differenti regioni cerebrali e tipi di comportamento, è necessaria un'analisi neuroanatomica e neurofisiologica di queste aree. Possiamo suddividere una corteccia prefrontale laterale da una corteccia prefrontale mediale.

Figura 1.
L'immagine evidenzia diverse aree cerebrali. Ciascuna di queste ha una o più funzioni specifiche.

Figura n. 2
Lobo frontale.

Esiste un forte grado di interazione fra le diverse regioni corticali prefrontali e le loro funzioni con nuclei sottocorticali come l'insula e il sistema limbico. È necessario quindi parlare di "controllo esecutivo", ossia l'insieme dei circuiti neurali necessari ad attuare un comportamento mirato ad un determinato scopo, che coinvolge l'intero sistema cerebrale e permette il pieno sviluppo dell'individuo.

La corteccia prefrontale laterale è implicata in funzioni quali la memoria di lavoro (working memory), e può essere ulteriormente suddivisa in corteccia prefrontale dorso-laterale, implicata nella capacità di astrazione e pianificazione delle azioni (Milner 1963, Damasio 1985), e corteccia prefrontale ventrolaterale/orbitofrontale principal-mente coinvolta nella regolazione delle emozioni e nei processi decisionali (Stuss & Levine 2002).

Nella parte mediale del lobo prefrontale possiamo distinguere due aree importanti, la corteccia cingolata anteriore e il giro frontale superiore.

È stato visto che la corteccia cingolata anteriore è importante nell'identificazione di errori effettuati dopo l'attuazione di un determinato comportamento, mentre il giro frontale superiore sembra essere più implicato nella selezione e flessibilità di un compito da eseguire (task switching) (Rushworth et al. 2004).

Le regioni prefrontali controllano diversi processi cognitivi attraverso:

- la gestione delle risorse attentive ("top-down control"),
- l'attenzione selettiva (selezionare l'informazione rilevante ed inibire quella interferente),
- l'attenzione divisa (dividere l'attenzione tra più compiti da eseguire contemporaneamente),
- la progettazione (prevedere le conseguenze del proprio operare) e la lungimiranza (valutare l'adeguatezza del proprio comportamento in base allo scopo da raggiungere),
- la pianificazione (selezionare la strategia migliore allo scopo),
- la flessibilità (capacità di mutare comportamento in base al contesto) e l'astrazione (cogliere negli elementi che compongono la realtà le proprietà che li accomunano o distinguono),
- la memoria di lavoro (capacità di ritenere e manipolare l'informazione).

IL FAMOSO CASO DI PHINEAS GAGE

Per comprendere come, capacità decisionale, ragionamento, personalità e emozioni si incrocino sulle complesse vie neuronali del cervello, possiamo citare Phineas Gage, uno dei casi di studio più famosi in neurologia (Damasio 1995) in seguito ad un incidente sul lavoro avvenuto nel 1848 nel Vermont. Phineas Gage era un operario che stava inserendo una carica esplosiva in una roccia per frantumarla. Questa operazione routinaria quel giorno si trasformò in tragedia perché la polvere da sparo esplose accidentalmente e il ferro che veniva utilizzato per pigiare la polvere schizzò in aria attraversando la parte anteriore del suo cranio (figura 3), provocando un forte trauma cerebrale ai lobi frontali. Miracolosamente sopravvissuto all'incidente, già dopo pochi minuti Gage era di nuovo cosciente e in grado di parlare, e nel giro di qualche settimana poté alzarsi dal letto e uscire di casa in autonomia. A parte la cecità dell'occhio lesionato, Phineas stava bene. La sua personalità però aveva subito radicali modifiche, al punto che gli amici non lo riconoscevano più e i vecchi datori di lavoro si rifiutarono di riprenderlo con sé. Si crede che l'incidente di cui fu vittima abbia causato l'enorme cambiamento nella sua personalità emotiva e relazionale, trasformandolo in una persona talmente priva di freni inibitori sul piano verbale, da risultare irosa ed asociale. Il suo comportamento emotivo, infatti, del tutto normale prima della lesione, fu poi caratterizzato da irriverenze bla-

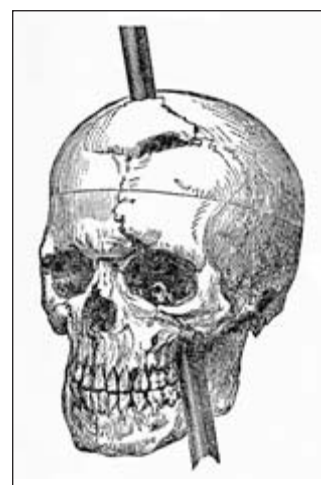



Figura 3.
Ricostruzione del cranio di Phineas Gage con la sbarra che lo ha ferito.

sfeme, mancanza di rispetto nei confronti degli altri, atteggiamenti del tutto disinibiti.

Gli studi sulle condizioni di Gage hanno apportato grandi cambiamenti nella comprensione clinica e scientifica delle funzioni cerebrali e della loro localizzazione nel cervello, soprattutto per quanto riguarda le emozioni e la personalità.

IL RAGIONAMENTO LOGICO E DI GIUDIZIO

Con ragionamento s'intende l'insieme delle operazioni mentali elaborate dall'essere umano in varie circostanze della vita quotidiana, come prendere una decisione (decision-making), risolvere problemi (problem solving), valutare la correttezza delle nostre credenze e così via (Legrenzi & Mazzocco 1973).

La capacità di ragionamento e critica sono un patrimonio indispensabile per la vita dell'uomo, permettono alla persona di raggiungere l'obiettività nella visione generale delle cose. Alla base di un ragionamento logico vi è un tipo di pensiero percettivo che ci mette in contatto con gli avvenimenti che accadono in noi e nel mondo esterno; un pensiero immaginativo che rappresenta i dati evocati dal passato; un pensiero associativo che stabilisce un ordine tra i vari fenomeni psichici; un pensiero affettivo che elabora gli aspetti della nostra affettività; un pensiero volitivo che presiede ad ogni azione volontaria. Da una semplice percezione è possibile elaborare un pensiero che da origine ad un concetto generale. Attraverso un processo di analisi e di sintesi dal concetto si arriva al vero e proprio ragionamento, fondato sulla capacità di astrazione dell'uomo. La capacità di astrazione permette di cogliere l'essenziale di un tutto, di analizzare il tutto nelle sue parti e di riunirle nell'unità della sintesi. Ovviamente l'articolazione del pensiero presuppone l'uso della parola, sia essa pensata, parlata, scritta. Senza il linguaggio che socializza i pensieri, non sarebbe possibile pensare. Fondamentale è anche il pensiero produttivo, ossia quella forma di ragionamento utile quando ci troviamo di fronte a una situazione problematica, senza soluzioni immediate o schemi di comportamento abituali. Tale situazione, se risolta, porta in genere a una nuova conoscenza. Il ragionamento coinvolge diverse aree e funzioni cerebrali, dalla memoria al linguaggio, attraverso un circuito neuroanatomico che coinvolge i nuclei cerebrali più profondi fino alla corteccia cerebrale. L'informazione esterna, infatti, viene dapprima elaborata dagli organi di senso (vista, tatto, olfatto, ecc.) e mandata alle aree corticali di elaborazione primaria e secondaria, poi viene integrata con le altre informazioni, ed è in particolare nei lobi frontali che si forma il pensiero astratto o intellettuale. Per questo motivo la capacità di ragionamento può essere alterata da deficit che coinvolgono diverse aree cerebrali e portare l'individuo a difficoltà di pensiero e di adattamento sociale.

L'ATTENZIONE

Tra le funzioni cognitive, l'attenzione è quella che permette all'uomo di elaborare le informazioni che provengono dall'ambiente esterno. Possiamo definire l'attenzione come una "funzione che regola l'attività dei processi mentali filtrando e organizzando le informazioni provenienti dall'ambiente allo scopo di emettere la risposta adeguata" (Ladavas 1999). Questo processo di elaborazione delle informazioni è flessibile e limitato, dipendente cioè dal livello di preparazione fisiologica a ricevere le stimolazioni; questo livello attenzionale di base viene chiamato "arousal". Nell'uomo è possibile distinguere un tipo di attenzione detta "selettiva" che rappresenta la capacità di concentrarsi su una particolare fonte di informazioni, a discapito di altre meno interessanti. Esiste una forma particolare di attenzione selettiva per lo spazio che utilizza meccanismi cognitivi indipendenti da quelli dell'attenzione selettiva generale, appunto per l'orientamento spaziale (Umiltà 1997). Questa capacità permette di focalizzarsi su un aspetto particolare dell'informazione. Complementare all'attenzione selettiva è l'attenzione "divisa", che rappresenta invece la capacità di prestare attenzione a più compiti contemporaneamente. In questo caso è necessario prestare attenzione a due eventi che si verificano in modo simultaneo.

LA MEMORIA

La memoria è la capacità di riattivare, in modo parziale o totale, veridico o erroneo, gli avvenimenti passati. Ha anche il compito di generare nuove conoscenze per una aggiornata valutazione dell'ambiente esterno. Si distingue una memoria a lungo termine (MLT) e una memoria a breve termine (MBT) (Atkinson & Shiffrin 1968). La durata di immagazzinamento nella MBT è limitata a circa un minuto e necessita di un ulteriore processo di consolidamento affinché l'informazione venga depositata nella MLT. Baddley & Hitch (1974) hanno introdotto il concetto di working memory (WM), un sistema in cui le informazioni non vengono solo conservate ma sottoposte ad un attivo processo di elaborazione. I correlati neurali di questi processi di WM trovano la loro localizzazione nelle aree prefrontali e nella corteccia parietale (Goldman-rakic 1987, Warrington 1971).

Le Informazioni devono passare necessariamente per la MBT attraverso un continuum temporale che coinvolge la WM, per essere codificate nella MLT (McClelland 1994, Helmstaedter et al. 1997, Markowitsch 1999). La differenziazione fra memoria dichiarativa e memoria implicita deve le sue origini a Squire (1982). Con l'accezione memoria dichiarativa si intende il ricordo consapevole di fatti ed eventi. La memoria implicita (non consapevole) comprende invece un maggior numero di processi di memorizzazione (la memoria pro-

cedurale, il priming, il condizionamento classico e l'apprendimento non associativo). Tulving (1972) distingue una memoria semantica, con contenuti astratti indipendenti da fattori di contesto, e una memoria episodica definita come l'apprendimento e la conservazione di informazioni con una precisa connotazione spazio-temporale. Diverse strutture cerebrali sono coinvolte nel processo mnestico: la memoria dichiarativa avrebbe la sua sede nelle strutture temporo-mesiali e diencefaliche. La memoria procedurale avrebbe sede nello striato, il priming nella neocorteccia, i processi di condizionamento con risposta emotiva nell' amigdala.

L'ippocampo, un'area cerebrale situata mesialmente nei lobi temporali, rappresenta la struttura più importante per il consolidamento della memoria episodica. La codifica dei contenuti di memoria avviene sia in aree associative secondarie e terziarie (Eichenbaum 1997) che attivano strutture del sistema limbico ma anche strutture prefrontali (Fletcher et al. 1998, Schachter et al. 1999).

LE EMOZIONI

L'emozione è una risposta dell'organismo a situazioni e/o contenuti specifici costituita da diversi processi organizzati gerarchicamente e in modo indipendente (Ladavas 1995). È un'esperienza che produce sentimenti e modificazioni fisiologiche in risposta a determinati stimoli, dotata di correlati cognitivi che influiscono a livello del comportamento.

Le emozioni comprendono 5 componenti:

– componente cognitiva, valutazione ed elaborazione del significato emotivo dello stimolo;
– componente neurofisiologica, attivazione del sistema nervoso centrale, autonomico ed endocrino;
– componente motivazionale, bisogni e scopi legati all'emozione;
– componente motoria, espressiva e strumentale;
– componente soggettiva, vissuto cosciente e monitoraggio consapevole dell'esperienza emotiva.

Il processo emotivo comprende quindi diversi aspetti ed è caratterizzato da una serie di emozioni primarie, così chiamate perché innate e frutto dell'evoluzione. Queste forniscono risposte efficaci a problemi di adattamento, sono presenti in tutti gli uomini senza distinzione di etnia e status sociale. Paura, rabbia, sorpresa, disgusto, gioia e tristezza hanno infatti caratteristiche uniche a livello espressivo-fisiologico: implementate in circuiti cortico-sottocorticali diversi e sensibili all'apprendimento.

Dati neurofisiologici hanno dimostrato il circuito neuro-anatomico delle emozioni, che comprende la via sottocorticale del sistema limbico (amigdala, ippocampo, nuclei del talamo) e una via corticale (corteccia orbitofrontale) fortemente interconnesse.

LE FUNZIONI STRUMENTALI: IL LINGUAGGIO, L'ABILITÀ DI CALCOLO, LE PRASSIE GESTUALI

Il linguaggio viene indicato come attributo essenzialmente umano. Grazie alla capacità simbolica (astrattiva) del linguaggio, l'uomo è in grado di padroneggiare una quantità enorme di informazioni, può riferirsi a eventi lontani nello spazio e nel tempo, può generare e comprendere espressioni che non erano state utilizzate in precedenza, può combinare una moltitudine di suoni diversi ampliando il suo vocabolario.

Le principali componenti del linguaggio sono:

– la proprietà espressiva (come mezzo per segnalare stati d'animo o intenzioni);
– la proprietà evocativa (per influenzare il ricevente: ad es. il pianto del neonato);
– la proprietà rappresentativa (come mezzo di comunicazione del pensiero astratto, per informare su eventi lontani nel tempo e nello spazio);
– la proprietà intraindividuale (per controllare meglio il comportamento, per avere un libero scambio d'informazioni).

Il linguaggio è quindi un mezzo per comunicare intenzioni e stati d'animo ed ha un prevalente valore di stimolo e di risposta. Le parole hanno infatti un notevole valore simbolico, il cui scopo rimane l'adattamento dell'individuo all'ambiente esterno.

L'abilità di calcolo rappresenta un processo cognitivo estremamente complesso. È stata classificata come una capacità multifattoriale comprendente diverse funzioni quali, ad esempio, funzioni di capacità verbali, spaziali, di memoria e le abilità di esecuzione. Per il coinvolgimento di diverse funzioni cognitive si parla di organizzazione modulare del sistema di calcolo a livello cerebrale. La capacità di calcolo è frequentemente alterata in casi di specifiche patologie cerebrali (Ardila & Rosselli 1992, Harvey et al. 1993) o demenza (Deloche et al. 1995, Rosselli & Ardila 1998). La perdita della capacità di eseguire compiti di calcolo, derivante da una patologia cerebrale è nota come "acalculia" o "discalculia acquisita".

Con il termine "prassia gestuale" si intende lo sviluppo della coordinazione e quello della gestualità nell'ambito dell'apprendimento motorio. Lo studio dei meccanismi cognitivi alla base dello sviluppo motorio è abbastanza recente. L'incapacità di eseguire un movimento volontario, sia esso simbolico o non simbolico, in assenza di disordini neurologici elementari motori o sensitivi viene definita aprassia (Cavatorta 2006). Si tratta di anomalie motorie che riguardano la programmazione, l'organizzazione, la sequenzialità e l'armonia del movimento stesso. Gli studi di neuroanatomia hanno identificato nella corteccia temporo-parietale sinistra l'intenzione al movimento, nella corteccia motoria l'esecuzione dei movimenti con coinvolgimento del corpo calloso per

gli atti motori controlaterali. La fluidità e la destrezza dei movimenti è invece possibile grazie al coinvolgimento della corteccia frontale premotoria di sinistra.

LE ABILITÀ VISUO-SPAZIALI

Percepire ed interagire con l'ambiente esterno è possibile grazie a capacità percettive visuo-spaziali e di orientamento topografico. Grazie alle abilità visuo-spaziali l'uomo è in grado di fare un'analisi delle relazioni spaziali di uno stimolo con altri stimoli circostanti. Le abilità visuo-spaziali consistono in una serie di operazioni mentali complesse fondate sia su coordinate spaziali che su semplici rappresentazioni mentali (De Renzi 1982).

Deficit delle abilità visuo-spaziali sono presenti in persone con lesioni posterori parieto-occipitali (De Renzi 1982) ma anche frontali (deficit di programmazione dei movimenti, Pillon 1981).

L'APPROCCIO NEUROPSICOLOGICO

La neuropsicologia si propone di studiare gli effetti delle lesioni cerebrali sui processi cognitivi (percezione, attenzione, linguaggio, memoria, ragionamento, ecc.). L'approccio neuropsicologico si distingue da quello medico per l'utilizzo di test standardizzati allo scopo di identificare i profili cognitivi, emozionali e comportamentali caratteristici di certe patologie. Questa disciplina offre un contributo alla comprensione dei meccanismi cognitivi e permette di studiare le diverse funzioni cerebrali.

La neuropsicologia clinica è la scienza applicata che si interessa dell'espressione comportamentale di una disfunzione cerebrale (Lezak 2000). Si occupa della valutazione e riabilitazione dei disturbi cognitivi (amnesie, afasie, agnosie, aprassie, ecc.) in seguito a lesione cerebrale. Essa è una disciplina di recente sviluppo e in continua evoluzione.

L'assunto alla base di questa scienza è che i processi cognitivi sono correlati con il funzionamento di specifiche strutture cerebrali, il cui danno può generare disturbi delle funzioni cognitive; questi disturbi producono un effetto a livello comportamentale, determinando i presupposti per poter effettuare una stima del deficit a livello cognitivo attraverso l'impiego di test.

LA VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

La neuropsicologia si avvale di un preciso metodo di valutazione: l'esame neuropsicologico. Esso viene definito come un processo complesso e articolato, mirato alla delucidazione e misurazione del funzionamento cognitivo di un individuo in seguito ad un danno cerebrale, attraverso la progressiva raccolta, interpretazione e sintesi delle informazioni sullo stato cognitivo.

L'esame neuropsicologico fornisce importanti informazioni sul comportamento, le capacità cognitive, la personalità, le abilità apprese e il potenziale riabilitativo delle persone che hanno subito una lesione cerebrale. Le finalità della valutazione neuropsicologica sono molteplici (Mondini et al. 2009): definire lo stato cognitivo della persona e specificare le caratteristiche delle funzioni cognitive compromesse e/o risparmiate, identificare le relazioni tra le misure neuropsicologiche e le difficoltà nella vita quotidiana, fornire informazioni per riuscire a mettere a punto un protocollo di intervento riabilitativo, contribuire alle diagnosi medica o alla diagnosi differenziale tra patologie diverse, e fornire e certificare informazioni sullo stato cognitivo di una persona con valore a fini peritali.

La programmazione, l'esecuzione e l'interpretazione della valutazione neuropsicologica rivestono un ruolo di primo piano all'interno dell'esame clinico per ottenere un quadro completo delle abilità di un paziente. La metodologia della valutazione neuropsicologica richiede l'utilizzo di tecniche specializzate nella relazione comportamento-cervello, e psicologi professionalmente preparati al loro utilizzo ed interpretazione. Infatti, una conoscenza basilare delle associazioni anatomo-funzionali (lesione area X = probabile deficit Y) fornisce le coordinate di riferimento per l'impostazione della valutazione.

Seguendo l'idea di Mondini e colleghi (2003), intendiamo la valutazione neuropsicologica come multi-componenziale, considerando il paziente secondo una prospettiva psicologica oltre che strettamente neuropsicologica. Stati d'animo particolari e reazioni emotive a determinate situazioni personali influiscono notevolmente sullo stato di efficienza cognitiva; per questo motivo l'analisi dello stato d'umore del paziente e della sua situazione personale sono elementi rilevanti ed integranti della valutazione neuropsicologica stessa. Alcuni aspetti della storia personale del paziente, come per esempio episodi di abuso alcolico o consumo di droghe, sono particolarmente indicativi per ricostruire cause e correlazioni di eventuali deficit cognitivi (Mondini et al. 2003).

IL RUOLO DEL NEUROPSICOLOGO NELLA VALUTAZIONE COGNITIVA

Una corretta valutazione neuropsicologica non può prescindere da una conoscenza approfondita dell'organizzazione funzionale e neurale dell'architettura cognitiva; queste conoscenze permetteranno anche di interpretare correttamente un profilo cognitivo.

All'interno del processo di valutazione cognitiva, quindi, il ruolo del neuropsicologo non si limita alla mera somministrazione di test: le sue conoscenze sul funzionamento dei meccanismi neuropsicologici gli consentono di interpretare la prestazione del paziente. Ma, In particolare, il neuropsicologo è in grado anche di com-

piere osservazioni di tipo qualitativo, che spesso aiutano molto il processo valutativo, e di comprendere quali sono i meccanismi cognitivi coinvolti durante lo svolgimento delle prove. Infine, la sintesi redatta dal neuropsicologo consente di arrivare a un'adeguata relazione neuropsicologica come prodotto finale della valutazione, oltre alla eventuale messa a punto del programma di neuro-riabilitazione (Mondini et al. 2003).

FASI DELLA VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

La valutazione neuropsicologica si realizza attraverso quattro fasi (Mondini et al. 2009):
1. analisi della domanda
2. anamnesi
3. colloquio clinico o intervista
4. esame neuropsicologico formale.

La prima cosa da fare è individuare le motivazioni che hanno portato alla richiesta di una valutazione del paziente oltre che alla conoscenza dello scopo per cui sono necessarie le misure sul suo stato cognitivo. È possibile quindi già inquadrare al meglio il problema del paziente, orientando il tipo e la modalità di esecuzione dell'esame neuropsicologico, nonché la comunicazione dei risultati e la stesura del referto. Per determinare gli esordi e il decorso del disturbo lamentato (l'inizio del problema e la sua evoluzione) potrà essere utile, in questa fase, prendere visione dei risultati degli esami precedentemente eseguiti (ad esempio, esami di neuroimmagine, del sangue), che possono dare informazioni sulla possibile interazione o influenza sui processi cognitivi.

L'anamnesi consiste nella raccolta dettagliata delle informazioni relative a tre aspetti della vita recente e passata del paziente: storia medica, storia psicologica, storia cognitiva. Nello specifico, durante l'indagine anamnestica, vengono raccolte tutte le informazioni sulla vita del paziente, sulla sua storia clinica, sulla presenza di disturbi simili tra i familiari (familiarità), ecc. L'esecuzione della valutazione neuropsicologica non può non prescindere dall'anamnesi neuropsicologica perché solo attraverso di essa è possibile stabilire una relazione di causa-effetto tra i deficit cognitivi rilevati (effetti) e gli episodi lesivi (cause) occorsi durante la vita del paziente, e giungere in questo modo alla diagnosi. Durante la raccolta dell'anamnesi, come anche durante la fase del colloquio clinico, può essere richiesta la collaborazione di un familiare.

Il colloquio clinico viene eseguito sulle coordinate tracciate durante la valutazione anamnestica; è una tecnica di osservazione e di studio del comportamento e del funzionamento cognitivo di una persona. La sua esecuzione prevede che da una parte ci sia la richiesta di valutazione delle funzioni cerebrali di un paziente e dall'altra la presenza di un professionista con una propria competenza tecnica e scientifica di tipo psicologico. L'atteggiamento del professionista deve essere sempre di rispetto, di empatia e di fiducia nei confronti del paziente, così da consentirgli di sentirsi libero di dialogare con chi ha come obiettivo il suo benessere. Il neuropsicologo deve possedere le conoscenze e gli strumenti per guidare e gestire attivamente una conversazione finalizzata. Dall'altra parte, anche il paziente deve avere un ruolo attivo, in quanto il colloquio dovrà mirare ad un'esplorazione delle varie aree cognitive, dando priorità a quelle identificate come più critiche durante l'anamnesi (ad esempio, gli si potrà chiedere se ritiene di avere difficoltà di memoria e di fornire esempi nei quali ha riconosciuto dei fallimenti, o se ci sono difficoltà che incontra nella relazione con gli altri, oppure come trascorre abitualmente le sue giornate). Il colloquio è essenziale nella valutazione neuropsicologica perché permette l'instaurarsi della prima relazione con il paziente e lo predispone alla successiva somministrazione dei test.

L'esame neuropsicologico formale corrisponde alla fase in cui viene valutata da un punto di vista quantitativo la mole di informazioni fino ad ora raccolta, andando a colmare i limiti di una valutazione fondata unicamente sull'osservazione. È la fase in cui vengono somministrati i test neuropsicologici, che sono strumenti indispensabili per superare la soggettività di un esame informale. In base a quanto è emerso nelle fasi precedenti, verranno scelte le aree da sottoporre a valutazione per determinare in termini quantitativi la presenza del deterioramento di una data abilità cognitiva. Garantendo una situazione strutturata in cui osservare il comportamento del paziente, i test permettono di quantificare e codificare la prestazione del paziente tramite valori numerici, fornendo informazioni dettagliate sul funzionamento cognitivo. Attraverso questi, sarà possibile stabilire se le abilità (ad esempio, attenzione, memoria, linguaggio) di un paziente sono adeguate per la sua età e per il suo grado di istruzione, oppure se egli presenti alcune prestazioni al di sotto della norma.

Solitamente, la fase della somministrazione dei test viene suddivisa in due momenti: uno di screening e uno successivo di approfondimento. Durante la fase di screening, che tiene conto anche delle informazioni provenienti dall'anamnesi e dal colloquio clinico, l'obiettivo sarà di ottenere un profilo cognitivo generale del soggetto sottoposto alla valutazione, rilevando se il paziente presenta disturbi in alcune funzioni cognitive. In questa fase, l'indagine testistica riguarderà la valutazione primaria di molte funzioni neuropsicologiche, utilizzando prove brevi, in modo tale che l'intera valutazione possa concludersi entro circa un'ora e mezza. Solitamente, vengono impiegate batterie di test, ovvero insiemi di test neuropsicologici diversi, fra loro raggruppati e somministrati in sequenza, con il chiaro scopo di ricoprire la valutazione della maggior parte delle dimensioni del comportamento cognitivo.

Tabella 1.

FASE DELLA VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA	DESCRIZIONE
Analisi della domanda	Analisi delle motivazioni che hanno portato alla richiesta di una valutazione e dello scopo per cui sono necessarie le misure sullo stato cognitivo di una persona.
Anamnesi	Prevede la raccolta dettagliata delle informazioni sulla recente e passata storia medica, psicologica e cognitiva del paziente. In base all'anamnesi sarà poi possibile stabilire una relazione di probabile causa-effetto tra i deficit cognitivi rilevati e gli episodi lesivi successi al paziente.
Colloquio clinico	È una fase importante per predisporre il paziente alla successiva somministrazione dei test e per raccogliere informazioni in una situazione non strutturata.
Esame neuropsicologico formale	L'utilizzo dei test ha come obiettivo principale quello di codificare la prestazione del paziente tramite valori numerici. I test hanno la capacità di colmare i limiti di una valutazione fondata unicamente sull'osservazione, riuscendo ad ottenere informazioni aggiuntive a quelle proveniente dall'anamnesi e dal colloquio clinico. Attraverso la somministrazione dei test si garantisce una situazione strutturata in cui osservare il comportamento del paziente.

Breve descrizione delle diverse fasi che compongono la valutazione neuropsicologica.

La valutazione generale è molto importante perché fornirà le coordinate per definire una eventuale successiva fase di approfondimento: le funzioni cognitive che mostreranno una prestazione al di sotto della norma (o quasi) saranno successivamente vagliate meglio nel dettaglio e con prove più mirate.

I TEST NEUROPSICOLOGICI

Un danno cerebrale si manifesta in termini comportamentali, in primo luogo, nelle deficienze e nelle alterazioni disfunzionali di cognizione, emotività, di guida e gestione di sé; la valutazione neuropsicologica riguarda la documentazione di questi aspetti, e anche la descrizione delle funzioni conservate, ovvero i punti di forza e le risorse del paziente.

Un danno cerebrale implica sempre un'alterazione comportamentale; in alcuni pazienti, la perdita o il deficit può essere sottile, diventando evidente soltanto in prove complesse di giudizio o in condizioni di particolare carico emotivo.

Il concetto di deficit comportamentale presuppone alcuni livelli di funzionamento ideali, normali o precedenti rispetto ai quali possono essere misurate le prestazioni del paziente. Infatti il risultato numerico ottenuto dal paziente a un test, di per sé, non dice nulla; tale punteggio diviene informativo solo dopo un confronto con i punteggi del campione di riferimento (dati normativi), i punteggi dello stesso paziente in test diversi, e i punteggi dello stesso paziente allo stesso test, ma effettuato in momenti diversi.

La distinzione fra "normale" e "al di sotto della norma" è resa possibile grazie al criterio di "cut-off", ovvero un valore che divida il continuum dei punteggi ottenibili al test nelle due categorie, "normale" e "non-normale". Tale valore consentirà di effettuare una decisione clinica, dirigendo la scelta dello psicologo.

Nell'ambito dell'esame neuropsicologico esistono differenti tipi di test che vanno a valutare le diverse funzioni cognitive. Come si può osservare nella tabella n. 2 sono disponibili differenti test per ciascuna delle funzioni co-

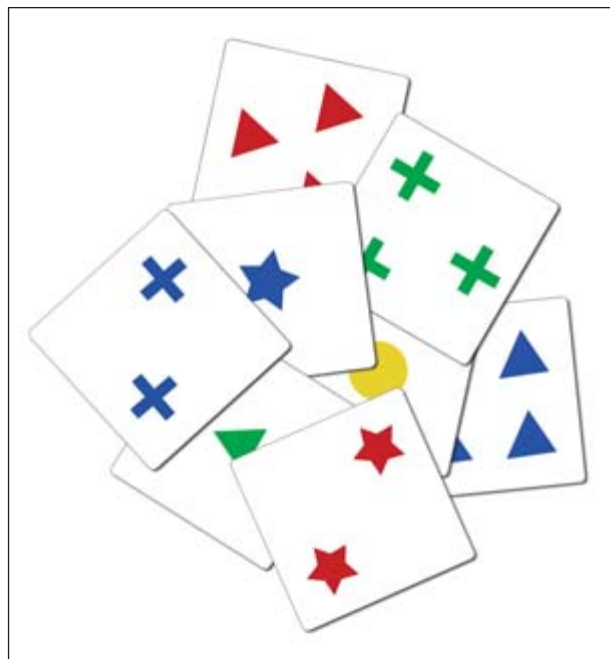



Figura n. 4.
Carte usate per il Wisconsin Card Sorting Test. Il WCST è una prova per esaminare le funzioni frontali del paziente; utilizzato per valutare la flessibilità nella scelta delle strategie nel problem solving e per la valutazione della capacità di astrazione oltre che della perseverazione.

gnitive, che permettono di ottenere un profilo generale dello stato cognitivo del paziente.

Quando un paziente esegue un test, si trova in una situazione in cui impiegare specifiche abilità cognitive necessarie per eseguire i compiti richiesti e permettono al neuropsicologo di valutare tali abilità. Quest'ultimo osserva e valuta il comportamento del paziente, prestando attenzione a quegli aspetti importanti del test in questione; il punteggio ricavato non serve per ottenere informazioni sul comportamento in sé ma sulle funzioni cognitive che riflettono la prestazione (ad es. la prestazione al test del "digit span", che prevede di ripetere sequenze sempre più lunghe di numeri, sarà un comportamento osservabile che riflette il costrutto teorico della capacità della "memoria a breve termine"). Tramite l'osservazione della prestazione del paziente, si attribuisce un numero che fornisce informazioni sul costrutto sottostante, cioè sulla funzione cognitiva sottostante, che non è osservabile. Chi somministra e interpreta i test dovrebbe conoscere ogni singola funzione cognitiva coinvolta nei diversi comportamenti osservati. Tuttavia Lezak (2000) considera che di solito non è possibile individuare un comportamento che sia associato a un'unica funzione cognitiva. Il nome di un test, o la sua spiegazione, non sempre esplicitano quali sono tutte le funzioni cognitive coinvolte nella sua esecuzione; alcune funzioni sono coinvolte, in una certa misura, in tutti i test. Ci sono poi altri fattori, come ansia, motivazione, stato dell'umore, che possono influenzare la prestazione del paziente, andando a rendere meno chiara la relazione tra comportamento e costrutto.

Tabella 2.

Test e funzioni cognitive. Essendo il numero dei test molto ampio, in tabella sono elencati solo alcuni fra quelli maggiormente utilizzati nella pratica clinica. Essi sono suddivisi in base alle funzioni cognitive che indagano.

FUNZIONI FRONTALI
– Wisconsin Card Sorting Test – WCST (Berg 1948, Laiacona et al. 2000) (fig. 4) – Test della Torre di Londra (Shallice 1982) – Frontal Assessment Battery – FAB (Dubois et al. 2000) – Trail making Test (TMT) (Reitan 1958, Mondini et al. 2003 – Test dei Giudizi Verbali (Spinnler e Tognoni 1987)
FUNZIONI ATTENTIVE
– Stroop Color Word Interference Test (Golden 1978, Venturini et al. 1983) – Test delle Matrici Attentive (Spinnler e Tognoni 1987) – Trail Making Test o TMT (Reitan 1958, Mondini et al. 2003) – Test dei Deux Barrages di Zazzo (Zazzo 1960, 1980)
MEMORIA A BREVE TERMINE
– Span di cifre (Orsini et al. 1987) – Test di ripetizione seriale di parole bisillabiche (Spinnler e Tognoni 1987) – Test di Corsi (Spinnler e Tognoni 1987) – 15 parole di Rey (Rey 1958, Carlesimo et al. 1996) – Test della figura complessa di Rey (Rey 1959, Caffarra et al. 2002, Carlesimo et al. 2002)
MEMORIA A LUNGO TERMINE
– Test di memoria di prosa: Raccontino di Babcock (Novelli et al. 1986, Carlesimo et al. 2002) – 15 parole di Rey (Rey 1958, Carlesimo et al. 1996) – Apprendimento di coppie di parole (Novelli et al. 1986) – Apprendimento supra-span verbale (Spinnler e Tognoni 1987) – Apprendimento di supra-span spaziale (Spinnler e Tognoni 1987) – Benton Visual Retention Test (Benton 1974) – Test della figura complessa di Rey (Rey 1959, Caffarra et al. 2002, Carlesimo et al. 2002) – Test di Memoria Comportamentale di Rivermead – RBMT (Wilson et al. 1985, Brazzelli et al. 1993)
FUNZIONI VISUO-SPAZIALI
– Discriminazione di forme visive (Efron, 1968; Warrington e Taylor, 1973; Worrington, 1985; Worrington e James, 1988) – Street's Completion Test (Spinnler e Tognoni, 1987) – Test di giudizio di orientamento di linee di Benton – forma H (Benton et al., 1978; adattamento italiano di Ferracuti, Cannoni, Sacco e Hufty per Organizzazioni Speciali, Firenze) – Benton Facial Recognition Test o BFRT (Benton e Van Allen, 1968; Hamsher, et al., 1983)
FUNZIONI LINGUISTICHE
– Test di Fluenza Verbale Fonemica (Novelli et al. 1986; Mondini et al. 2003) – Test di Fluenza Verbale Semantica per Categoria (Spinnler e Tognoni 1987) – Test dei gettoni o Token Test (De Renzi et al. 1962) – Aachen Aphasia Test (Huber et al. 1983)
FUNZIONI PRASSICHE
– Test della figura complessa di Rey (Rey 1959, Caffarra et al. 2002, Carlesimo et al. 2002) – Test dell'Orologio (in ENB di Mondini et al. 2003) – Test di Aprassia Ideo-Motoria (Spinnler e Tognoni 1987)
FUNZIONI INTELLETTIVE E DI RAGIONAMENTO LOGICO
– Matrici Progressive di Raven o RPM e Matrici Progressive Colorate di Raven (Raven 1940, Raven 1986) – Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised o Wais-R (traduzione e adattamento italiano a cura di C. Laicardi e A. Orsini, Organizzazioni Speciali, Firenze, 1997)

FINALITÀ DELLA VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

Nell'ambito clinico la valutazione neuropsicologica si può considerare un esame importante per più motivi:

1. permette di ottenere un quadro completo dello stato di salute del paziente, considerandone l'efficienza cognitiva. Molti psichiatri, psicologi e consulenti richiedono l'aiuto della neuropsicologia per identificare i candidati afferenti ai loro servizi che presentino eventualmente disturbi cognitivi sottostanti;
2. permette di contribuire alla diagnosi di patologie neurologiche, anche quando gli strumenti neuroradiologici non rivelano anomalie. Neurologi e neurochirurghi richiedono l'ausilio delle valutazioni comportamentali nella diagnosi e nella documentazione del decorso dei disturbi cerebrali o degli effetti del trattamento. Infatti, la valutazione neuropsicologica può contribuire alla diagnosi precoce di alcune malattie neurologiche che, in alcuni casi, non sono documentate da referti patologici (neurologici o neuroradiologici), come demenze in fase iniziale, encefalopatie da sostanze tossiche, vasculopatie, traumi cranici chiusi;
3. permette di mettere a punto il trattamento di riabilitazione cognitiva e di verificarne l'efficacia a breve e a lungo termine.

Figura 5.
Una macchina per la Risonanza Magnetica encefalica (RM), esame diagnostico non invasivo che consente di identificare alcune alterazioni del cervello.

GLI EFFETTI CRONICI SUL CERVELLO DELL'USO DI SOSTANZE STUPEFACENTI

Ciascuna patologia richiede indagini su aspetti peculiari della malattia stessa quindi, di seguito, verranno trattati i disturbi cognitivi legati all'abuso di sostanze e quello che comportano nella valutazione neuropsicologica della persona che usa droghe.

Droga è qualsiasi sostanza non prescritta in grado di modificare gli stati neurofisiologici e i correlati stati mentali dell'individuo che ne fa uso. Possiamo quindi affermare con certezza che le sostanze psicoattive influenzano lo stato d'animo, la consapevolezza e i pensieri di chi ne abusa. Negli ultimi anni le tecniche di neuroimmagine (come la fMRI, la MRI, la PET, ecc.) hanno permesso di evidenziare e rappresentare le strutture e il funzionamento delle aree cerebrali che sono coinvolte nei processi disfunzionali che portano alla dipendenza (Fowler 2007).

Attraverso le neuroimmagini si può considerare che la dipendenza da droghe è una malattia che porta a cambiamenti funzionali e strutturali nel cervello, arrivando ad un'alterazione del funzionamento di specifiche regioni cerebrali. Numerosi studi hanno dimostrato che queste regioni corrispondono ai nuclei cerebrali profondi (limbici) coinvolti nei processi di ricompensa. La tossicodipendenza rappresenta un fenomeno complesso, modulato da fattori genetici, esperenziali e ambientali, che coinvolge un vasto circuito cerebrale fino alle regioni del lobo frontale e prefrontale (corteccia orbitofrontale e cingolato anteriore). Le droghe modificano, quindi, l'intero funzionamento cerebrale, dai circuiti cerebrali dei nuclei profondi alle funzioni cognitive superiori e motivazionali.

LE AREE CEREBRALI PRINCIPALMENTE COINVOLTE NELL'ADDICTION

Le aree e le strutture cerebrali principalmente coinvolte nell'addiction (figura 6) sono l'area tegmentale ventrale (VTA) del mesencefalo e il nucleus accumbens (NAc), componenti chiave del sistema della gratificazione; l'amigdala e l'ippocampo, che, insieme a VTA e NAc, sono

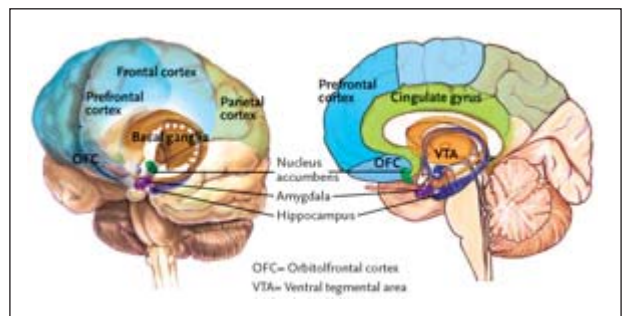



Figura 6.
Principali regioni cerebrali coinvolte nella tossicodipendenza (Winslow 2007).

i principali componenti del sistema limbico, modulatore di impulsi, emozioni e memoria; la corteccia prefrontale, deputata alla cognizione e alla pianificazione (Volkow et al. 2007). La corteccia orbitofrontale e il giro del cingolo anteriore, che sono regioni connesse, dal punto di vista neuroanatomico, con le strutture limbiche, sono le aree corticofrontali maggiormente implicate nella tossicodipendenza (Goldstein & Volkow 2002).

DEFICIT COGNITIVI ASSOCIABILI ALLA DIPENDENZA DA SOSTANZE

La dipendenza è caratterizzata da una evidente perdita di controllo sul proprio comportamento: l'uso di sostanze da parte di soggetti dipendenti, nonostante un'apparente consapevolezza delle conseguenze negative a questo associate, esprime chiaramente i deficit del controllo inibitorio, della capacità di prendere decisioni e di regolare gli affetti. Gli individui con storia di uso cronico di sostanze mostrano quindi, oltre ad anomalie neurobiologiche, gravi deficit neuropsicologici, in particolare a livello delle funzioni esecutive (Yucel et al. 2007). Disturbi delle funzioni esecutive caratterizzano una particolare sindrome definita da Shallice (1982) e Baddeley (1988) "disesecutiva", che si osserva in soggetti che hanno riportato lesioni alle strutture prefrontali dorso-laterali (Mazzucchi 2006). Spesso la sindrome disesecutiva si riscontra in soggetti che hanno subito un trauma cranico. Poiché anche i consumatori cronici di sostanze presentano compromissione dell'attenzione sostenuta, della memoria di lavoro, della capacità di pianificare le azioni necessarie per svolgere un determinato compito, della flessibilità comportamentale, della capacità di prendere decisioni, e del controllo inibitorio del comportamento, è verosimile che anche la tossicodipendenza sia legata a compromissioni a livello della corteccia prefrontale.

Secondo il modello di Shallice (1988) il Sistema Attentivo Supervisore (SAS) interviene per controllare la realizzazione dei comportamenti diretti ad uno scopo. Shallice sostiene che la corteccia prefrontale, che opera come SAS, se viene danneggiata, non riesce più a svolgere normalmente le sue attività.

Tenendo conto di questi probabili deficit, la valutazione neuropsicologica di persone tossicodipendenti deve dare ampio spazio alla somministrazione di test per le funzioni esecutive.

PECULIARITÀ DELLA VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA DELLA PERSONA CHE USA SOSTANZE

Nell'ambito del trattamento clinico di persone con dipendenza da sostanze si ritiene utile dare informazioni semplici e chiare sulla struttura e il funzionamento del nostro cervello, e su come le sostanze alcoliche e stupefacenti possono alterarlo, anche come prevenzione delle ricadute. A tale scopo viene fornito del materiale informativo che sarà possibile, commentare con lo specialista. Utilizzando una check-list prima e dopo la consegna del materiale informativo sarà possibile verificare l'avvenuto apprendimento. Questo primo passaggio può aiutare anche a preparare e motivare il paziente alla successiva valutazione neuropsicologica.

Come già espresso, l'uso di droghe e alcol può alterare alcune funzioni cognitive come la memoria, l'attenzione, il decision-making (capacità di prendere decisioni) e il controllo degli impulsi. Per aiutare i pazienti ad identificare le loro eventuali difficoltà cognitive viene somministrato un questionario che indaga il funzionamento neuropsicologico, chiedendo direttamente alla persona di segnare quali capacità sente alterate. In questo modo possiamo conoscere come il paziente si autopercepisce in questo ambito e approfondirlo poi insieme durante il colloquio clinico. Attraverso l'uso di test neuropsicologici sarà poi possibile verificare se vi è una reale compromissione di queste funzioni.

L'anamnesi dei pazienti che fanno uso di droghe deve dare ampio spazio all'intervista sulle sostanze utilizzate. Viene infatti ricostruita la storia tossicologica della persona mettendo in relazione l'età, il tipo di sostanze utilizzate e le modalità di assunzione. In questa maniera, sarà possibile stimare la gravità dell'uso per ogni sostanza. Queste informazioni potranno poi essere messe in relazione con i risultati dei test neuropsicologici e di una eventuale Risonanza Magnetica encefalica (RM). Prima di consigliare questo approfondimento strumentale si deve valutare l'idoneità del paziente a questo tipo di esame diagnostico. L'esito della RM può poi essere messo in relazione sia alla storia tossicologica che ai risultati dei test neuropsicologici.

Una volta ultimato il processo di valutazione e ottenute le risposte delle eventuali indagini strumentali consigliate, si effettua un incontro con il paziente nel quale viene data una restituzione su quanto è stato fatto:

– neurotossicologia: traiettoria dell'uso per ogni sostanza usata, diagnosi tossicologiche e gravità;
– esame delle funzioni cognitive: esito dei test neuropsicologici;
– diagnostiche non invasive: esito delle diagnostiche eseguite.

A seconda dei risultati potrà essere consigliato un percorso di potenziamento cognitivo o di riabilitazione neuropsicologica.

Gli esiti della valutazione neuropsicologica potranno, inoltre, essere utili per l'impostazione di un trattamento della dipendenza che tenga presente tutte le difficoltà e le risorse di quella persona. Il percorso neuroeducativo o neuropsicologico svolto in parallelo potrà migliorare l'a-

derenza e la motivazione al trattamento della dipendenza rendendo così l'intervento più efficace e rapido.

LA PROCEDURA IN UN Ser.D

Dunque, nell'ambito dei SerD, la procedura che si vuole proporre nella clinica prevede che la valutazione abbia inizio dopo che è stata accettata la richiesta d'aiuto (RA, T0) per sé stesso da parte di una persona maggiorenne o per un minorenne da parte dei genitori o di un tutore legale. Durante la prima visita (PVM, T1), il medico valuta le motivazioni che hanno portato alla richiesta di presa in carico e la successiva possibilità di procedere con le diagnostiche (T2) compatibilmente alla situazione clinica; verrà, infatti, considerata la condizione di compenso o scompenso della persona e, nel secondo caso, dovrà essere innanzitutto garantita la disponibilità e la condizione più adeguata per poter affrontare l'iter diagnostico. La procedura per le diagnostiche (T2) prevede un colloquio clinico, il controllo, nell'ambito di un mese, dell'andamento dell'uso delle sostanze per accertare la neurotossicologia (NT), la somministrazione di una batteria di test neuropsicologici (T 1° liv), utile per avere un'indicazione di base sul funzionamento cognitivo del soggetto (screening), sulla base della quale si può fare un approfondimento diagnostico di secondo livello (T 2° liv). Solo con l'autorizzazione del medico potrà essere proposto al paziente un esame non invasivo di neuroimmagine (DNI). Infine, a partire dall'analisi e dalla sintesi di dati a disposizione sulla persona, si potrà procedere con la restituzione dei risultati (R, T3) al paziente e ai familiari, spiegando quanto è emerso, e quindi valutando la possibilità di affrontare un percorso di trattamenti specifici (T) o, al contrario, la dimissione del paziente (D), qualora non vi siano elementi clinici significativi. Il trattamento (T4) potrà essere caratterizzato anche da interventi psicoeducativi di riabilitazione cognitiva. Si può allora indagare la compromissione delle funzioni cognitive con diversi metodi (il colloquio clinico, i test neuropsicologici, le neuroimmagini) nell'ambito delle tossicodipendenza. Attraverso la valutazione neuropsicologica si ottengono informazioni sullo stato cognitivo del paziente in modo sistematico e strutturato e questo può integrarsi ed offrire un'importante ampliamento della pratica clinica convenzionale.

LA PLASTICITÀ CEREBRALE E LA RIABILITAZIONE COGNITIVA

In base all'esito della valutazione neuropsicologica descritta possono essere attivati percorsi per il potenziamento o il recupero delle funzioni cognitive risultate compromesse.

I deficit neurologici acquisiti, conseguenti a lesione cerebrale a carattere non evolutivo, hanno la tendenza a regredire nel tempo, sia spontaneamente che in seguito ad interventi riabilitativi. Per spiegare questo fenomeno si fa riferimento al concetto di plasticità cerebrale, ovvero all'idea che l'organizzazione del sistema nervoso non sia "fissata" alla nascita, ma passibile di modificazioni (Mazzucchi 2006). La plasticità del sistema nervoso garantisce la capacità di adattamento strutturale e funzionale, dopo lesioni di varia natura, durante tutto l'arco della vita e non solo in periodi critici di sviluppo. Queste modificazioni, responsabili della ripresa funzionale spontanea e non, consentono di postulare i meccanismi neurobiologici alla base di interventi di riabilitazione cognitiva. Poiché le sinapsi possono modificarsi (rafforzarsi, scomparire o formarsi ex novo) per tutta la vita, alcune funzioni neuropsicologiche compromesse (memoria, attenzione, apprendimento, ecc.) possono essere parzialmente recuperate o migliorate esercitandole sistematicamente.

Tabella 3.

TEMPO	AZIONI	DESCRIZIONE
T0	RICHIESTA AIUTO (RA)	- Maggiorenne - Minorenne
T1	PRIMA VISITA (PVM)	- Indicazione per le diagnostiche
T2	DIAGNOSTICHE	- Colloquio clinico (CC) - Neurotossicologia (NT) - Test (T 1° liv) con possibilità di approfondimento (T 2° liv) - Diagnostiche non invasive: ad es. RM (DNI)
T3	RESTITUZIONE (R)	- Lista diagnosi attive e remote (D) - Proposta degli eventuali trattamenti
T4	TRATTAMENTI (T) o DIMISSIONE (D)	- Trattamenti Psicoeducativi - Trattamenti Farmacologici

Le principali fasi dell'esame neuropsicologico nell'ambito delle tossicodipendenze.

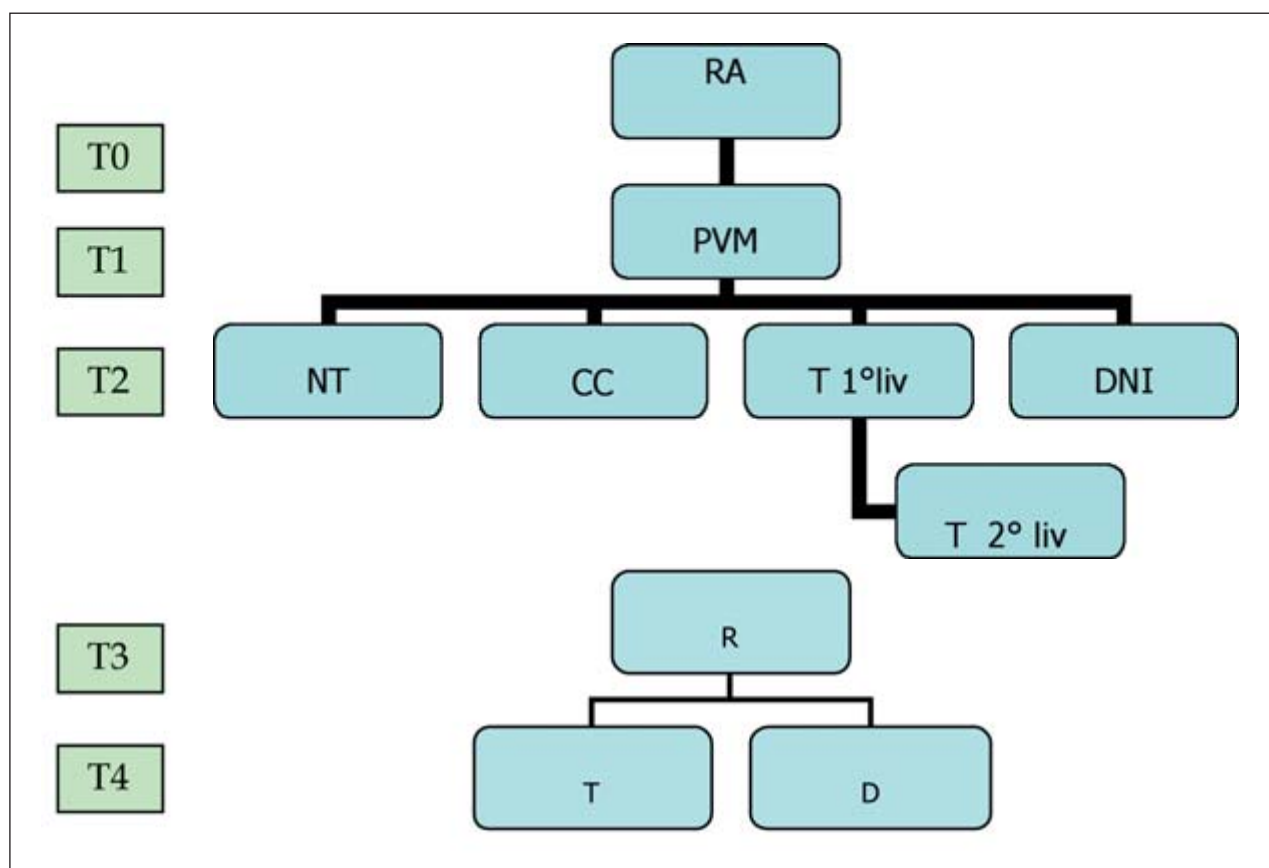



Figura 7.
Schema delle diverse fasi della valutazione neuropsicologica nell'ambito di un SerD (RA = Richiesta d'Aiuto; PVM = Prima Visita Medica; NT = Neurotossicologia; DNI = Diagnostica Non Invasiva; T = Trattamenti specifici; D = Dimissione; T 1° liv = Valutazione Primo Livello con Test; T 2° liv = Valutazione Secondo Livello con Test; CC = Colloquio Clinico; R = Restituzione risultati.

TRAINING DELLE FUNZIONI COGNITIVE

A partire dalla valutazione neuropsicologica possiamo avere un quadro dello stato cognitivo della persona, con peculiari aspetti deficitari e aspetti che, invece, non sono compromessi. Possono essere così individuate le funzioni da potenziare o riabilitare e quelle su cui si può fare leva. In particolare un training per rinforzare le funzioni frontali potrebbe dare risultati a vari livelli (ad esempio, recupero di funzioni alterate per l'abuso di droghe e alcol, potenziamento di capacità "deboli", che sono correlate alla tossicodipendenza). Anche un intervento di tipo metacognitivo, che ponga l'attenzione della persona su come funziona la propria mente (con i propri punti di forza e di debolezza) e sulla possibilità di esercitare un controllo e di utilizzare strategie, potrebbe responsabilizzare e, quindi, anche portare vantaggi in termini di aumento dell'aderenza alla terapia (ad esempio, presentarsi a tutti gli appuntamenti) e di maggiore motivazione al cambiamento. Inoltre, qualora il trattamento sia affrontato con determinazione e sistematicità, si può anche auspicare che i miglioramenti possano essere generalizzati, ed avere così una ricaduta positiva anche negli impegni della vita quotidiana.

BIBLIOGRAFIA

1. Ardila, A., Rosselli, M. (1992). Clinical neuropsychology, Prensa Creativa, Medellin (Colombia)
2. Ardila, A., Galeano, L. M., Rosselli, M. (1998). Toward a model of neuropsychological activity. Neuropsychol. Rev.
3. Atkinson, R.C. & Shiffrin, R.M. (1968) Human memory: A proposed system and its control processes. In K.W. Spence and J.T. Spence (Eds.), The psychology of learning and motivation, vol. 8. London: Academic Press
4. Baddeley, A. and Hitch, G. (1974). Working memory. In Bower, G., editor, The Psychology of Learning and Motivation, pages 47–89. Academic Press.
5. Baddaley AD, Papagno C, Vallar G. When long-term learning depends on short-term storage. Journal of memory and language, 27: 586-595.
6. Benton, A. (1968). Differential behavioural effects in frontal lobe disease. Neuropsychologia, 6, 53-60.
7. Benton A.L., 1955-74. Benton Visual Retention Test, Revised Edition. Psychological Corporation, New York (trad. it. a cura di F. Ferracuti e R. Lazzari, Manuale di istruzioni: Test di ritenzione visiva, forma riveduta, Applicazioni cliniche e sperimentali, Organizzazioni Speciali, Firenze, 1972).
8. Berg E.A., 1948. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. Journal of genetic psychology, 39, 15-22.
9. Brazzelli M., Della Sala S., Laiacona M., 1993, Taratura della versione italiana del Rivermead Behavioural Memory Test: un test di valutazione ecologica della memoria. Bollettino di Psicologia Applicata,206,33-42.
10. Burgess, P. & Cooper, R. P. (1996): The Control of Thought and Action. In Green, D. W. (eds.), Cognitive Science: An Introduction. pp. 340-367. Basil Blackwell: Oxford, UK.
11. Caffarra P, Vezzadini G, Dieci F, Zonato F, Venneri A. (2002) Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. Neurol Sci 22:443–7
12. Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G, Nocentini U. e il Gruppo per la standardizzazione della Batteria per il Deterioramento Mentale, Batteria per la valutazione del Deterioramento Mentale (parte II): standardizzazione ed affidabilità diagnostica nell'identificazione di pazienti affetti da sindrome demenziale, Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria, 56(4);471-488, 1995
13. Carlesimo G.A., Buccione I., Fadda L., Graceffa A., Mauri M., Lo Russo S., Bevilacqua G., Caltagirone C. 2002 Standardizzazione di due test di memoria per uso clinico: Breve Racconto e Figura di Rey. Nuova Rivista di Neurologia 12
14. Damasio, A.R. (1995), L'errore di Cartesio. Emozione, ragione e cervello umano, Milano, Aldephi Damasio AR (1985): The Frontal Lobes. In Heilman KM, Valenstein E (eds), Clinical Neuropsychology. New York, Oxford University Press, pp 339-375
15. Deloche, G., Hannequin, D., Carlomagno, S., Agniel, A., Dordain, M., Pasquier, F. (1995). Calculation and number processing in mild Alzheimer's disease. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 17: 634–639
16. Denes G. e Pizzamiglio L. (a cura di) Manuale di neuropsicologia. Zanichelli (1996)
17. De Renzi e Vignolo, 1962. The Token Test: A Sensitive Test to Detect Receptive Disturbances in Aphasics. Brain, vol. 85, 665-78.
18. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. Neurology. 2000 Dec 12;55(11):1621-6.
19. Efron R., 1968. What is perception? Boston Studies in the Philosophy of Science, 4, 137-173. Warrington E.K., Taylor A.M., 1973. The contribution of the right parietal lobe to object recognition. Cortex, 9, 152-164.
20. Elliott R (2003) Executive functions and their disorders. Br Med Bull 65: 49-59.
21. Golden C. J., 1978. Stroop Color Word Test. Stoelting Co., Chicago.
22. Goldman-Rakic P.S., Circuitry of the primate prefrontal cortex and the regulation of behavior by representational memory, Handbook of Physiology, Volume V. The Nervous System, American Physiological Society, Higher Functions of the Brain, F. Plum, ed. (Bethesda, MD (1987), pp. 373–417.
23. Goldstein R.Z., Volkow N. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. Am J Psychiatry (2002) 159: 1642-1652.
24. Helmstaedter C, Grunwald T, Lehnertz K, Gleissner U, Elger CE. (1997) Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. Brain Cognition 35:110–131
25. Heyder K et al. (2004) Cortico-subcortical contributions to executive control. Acta Psychol 115: 271-289.
26. Huber W., PoeK K., Weniger D., Willmes K., 1983 Aachner Aphasie Test. Versione italiana di Luzzati C., Willmes K., De Bleser R. Organizzazioni Speciali, Firenze.
27. Ladavas E., Berti A. Neuropsicologia. Il Mulino, Bologna (2002)
28. Laiacona M, Inzaghi MG, De Tanti A, Capitani E. Wisconsin card sorting test: a new global score, with Italian norms, and its relationship with the Weigl sorting test. Neurol Sci. 2000 Oct;21(5):279-91.
29. P. Legrenzi, A. Mazzocco, Psicologia del pensiero, Milano 1973; Judgment under uncertainty: heuristics and biases, ed. D. Kahneman, P. Slovic, A. Tversky, Cambridge-New York 1982
30. Legrenzi P., Umiltà C. Il cervello non spiega chi siamo. Il Mulino, Bologna (2009)
31. Lezak M.D. Neuropsychological Assessment (3nd ed.). New York: Oxford University Press (1995)
32. Markowitsch, H.J., 1999. Functional neuroimaging correlates of functional amnesia. Memory 7, 561–583.
33. Mazzucchi A. (a cura di) La riabilitazione neuropsicologica. Masson, Milano (2006)
34. McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC (1995) Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. Psychol Rev 3:419–457.
35. Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting. Archives of Neurology. 1963; 9: 90-100
36. Milner B (1963) Effects of different brain lesions on card sorting. Arch Neurol 9:90–100
37. Mondini S., Mapelli D., Vestri A., Bisiacchi P.S. Esame neuropsicologico breve. Una batteria di test per lo screening neuropsicologico. Raffaello Cortina Editore (2003)
38. Mondini S., Mapelli D., Arcara G. La valutazione neuropsicologica. Carrocci Faber (2009).
39. Novelli e coll. (1986). Tre Test Clinici di Ricerca e produzione Lessicale: Taratura su Soggetti Normali. Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria, 47 (4), 477-506.
40. Orsini A., Grossi D., Capitani E., Laiacona M., Papagno C. e Vallar G., 1987. Verbal and Spatial Immediate Memory Span: Normative Data from 1355 Adults and 1112 Children. It. J., neurol. Sci., vol. 8, 539-48.

41. Raven J., 1940. Matrix Test. Ment. Hlth, vol. I, 10-18.
42. Raven J., 1986, 1988. Manual for Raven's Matrices and Vocabulary Scales, pt. 3, Standard Progressive Matrices. Lewis, London (l'edizione del 1988 contiene le norme americane).
43. Reitan, R (1958) Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. Perceptual and Motor Skills, 8, 271-276.
44. Rushworth MFS et al. (2004) Action sets and decisions in the medial frontal cortex. Trends Cogn Sci 8: 410-417.
45. Schacter, D. L., Wagner, A. D., & Buckner, R. L. (2000). Memory systems of 1999. In E. Tulving & F. I. M. Craik (Eds.), Oxford handbook of memory (pp. 627–643). New York: Oxford University Press.
46. Shallice T. From Neuropsychology to mental structure. Cambridge University Press (1988); Trad. it. Neuropsicologia e struttura della mente, Il Mulino, Bologna (1991).
47. Shallice, T., (1982). Specific impairment of planning. Philosophical Transactions of the Royal Society of London,298B, 199-209.
48. Spinnler H., Tognoni G. Standardizzazione e Taratura Italiana di Test Neuropsicologici. I. Journal Neurol. Science (1987) 6 (suppl. 8): 20-120
49. Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1983). The neurology of memory: The case for correspondence between the findings for human and nonhuman primate. In J. A. Deutsch (Ed.), The physiological basis of memory (pp. 199–268). New York: Academic Press.
50. Stuss DT, Levine B. Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. Annu Rev Psychol 2002; 53:401-33
51. Umiltà C. (a cura di) Manuale di neuroscienze. Il Mulino, Bologna (1999)
52. Venturini R., Lombardo Radice M., Imperiai M.G. (1983). Il "Color-word test" o test di Stroop. Firenze, Organizzazioni speciali.
53. Volkow, N., Kalivas, W. (2005). The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice, Am J Psychiatry, 162:8
54. Warrington EK, Silberstein M (1970) A questionnaire technique for investigating very long term memory. Q J Exp Psychol 22:508–512
55. Warrington E.K., 1985. Agnosia: The impairment of object recognition. In Frederiks J.A.M. (ed.), Handbook of clinical Neurology, vol. 1 (45), Clinical Neuropsychology, Amsterdam: Elsevier Science Publishers. Warrington E.K., James M., 1988. Visual apperceptive agnosia: a clinico-anatomical study. Cortex, 24, 13-32.
56. Wechsler D. (1955). WAIS Wechsler Adult Intelligence Scale. San Antonio, Tex: The Psychological Corporation. Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised o Wais-R (traduzione e adattamento italiano a cura di C. Laicardi e A. Orsini, Organizzazioni Speciali, Firenze, 1997)
57. Wilson, B.A., Cockburn J., Baddley A.D., 1985, The Rivermead Behavioural Memory Test Manual. Thames Valley Test Co., Reading.
58. Yucel M. et al. Understanding drug addiction: a neuropsychological perspective. Aust N Z J Psychiatry. (2007) 41(12):957-68.
29. Zazzo, R. (1980). Test dei deux barrages: manuale, Organizzazioni speciali, Firenze.

La Stimolazione Magnetica Transcranica: cenni storici e funzionamento

Francesco A. Bricolo [1]
Elisa Bellamoli [1]
Paolo Manganotti [2]
Giovanni Serpelloni [3]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona
[2] Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Università degli studi di Verona
[3] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS, dall'inglese Transcranial Magnetic Stimulation) è una tecnica relativamente nuova nel panorama delle metodiche a disposizione della sperimentazione neuropsicologica. Essa consente di stimolare o inibire la corteccia cerebrale in modo non invasivo. Le sue caratteristiche tecniche la rendono un importante e promettente strumento di analisi delle funzioni cognitive superiori e della via motoria centrale, rendendo possibile l'esplorazione dell'eccitabilità corticale e della conduzione motoria (Fregni et al. 2007).

La TMS consiste sostanzialmente nella generazione di un campo magnetico che induce un'attività elettrica nel cervello. Questa corrente elettrica provoca la depolarizzazione delle cellule nervose, cioè le eccita, producendo la stimolazione o l'interruzione dell'attività cerebrale per pochi millisecondi. In ultima analisi, la TMS provoca un'interferenza temporanea e locale con l'attività cerebrale normale e quindi, con i processi di elaborazione che sono svolti dall'attività cerebrale interessata dall'interferenza (Bonfiglioli & Castiello 2005).

CENNI STORICI

Il fenomeno dell'induzione elettromagnetica fu descritto per la prima volta da Michael Faraday (figura 1) nel 1831. Questa fu l'osservazione sperimentale più rilevante per la nascita della stimolazione magnetica.

Risalgono alla fine dell'800 i primi tentativi degli scienziati di stimolare il cervello con un impulso magnetico. Questi primi tentativi di produrre stimolazione magnetica attraverso vari tipi di strumenti, sono stati per la maggior parte inefficaci, riuscendo a stimolare solamente la periferia del sistema nervoso (SN) ma non il cervello.

Bisogna attendere il 1985 per riportare i primi veri successi nella stimolazione corticale tramite TMS conseguiti da Barker e collaboratori: essi misero a punto il primo stimolatore magnetico che risultava non invasivo e aveva pochi effetti collaterali (Serpelloni et al. 2008).

Nell'arco di questi vent'anni, grazie allo sviluppo delle conoscenze tecnologiche ed al miglioramento delle procedure sperimentali impiegate, la TMS è divenuta una tecnica

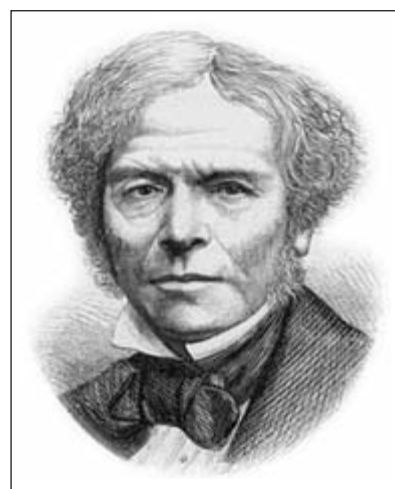



Figura 1.
Michel Faraday, (1791-1867).

usata di routine nella pratica clinica neurologica, nonché uno strumento di elezione per l'esplorazione delle funzioni cognitive del cervello umano.

Oggi, la TMS è uno strumento d'indagine di comprovata efficacia nelle neuroscienze della cognizione ed è stata utilizzata nello studio di varie funzioni neuropsicologiche (ad esempio, percezione, attenzione, linguaggio). Inoltre sono stati sviluppati ambiti applicativi per lo studio ed il trattamento di alcuni disturbi neurologici e psichiatrici.

DESCRIZIONE DEI PRINCIPI DI FUNZIONAMENTO DELLA TMS

L'oggetto di studio dell'elettromagnetismo sono i fenomeni di natura elettrica e magnetica e le loro correlazioni.

Un solenoide, formato da un filo avvolto a elica cilindrica e percorso da una corrente elettrica crea un flusso magnetico. All'interno del solenoide, nella regione centrale, le linee di flusso sono parallele all'asse ed equidistanti, e il campo magnetico è uniforme. All'esterno invece l'intensità è più bassa, le linee di flusso sono divergenti e il campo non è uniforme poiché il flusso, uscendo, si dirama riducendo la sua intensità con un indice inversamente proporzionale al quadrato della distanza.

Il flusso magnetico si misura in weber (Wb) mentre la forza del campo magnetico, si esprime in Tesla che corrisponde a weber/metro quadrato.

Riassumendo, una corrente elettrica può generare un campo magnetico e allo stesso tempo una variazione del campo magnetico può generare una corrente indotta. Applicando queste osservazioni all'ambito neurofisiologico, si può intuire che una rapida variazione di un campo magnetico applicato a una zona del corpo umano (conduttore) origina in esso una corrente indotta e quindi provoca una stimolazione. Questa osservazione è alla base dello sviluppo della stimolazione magnetica.

Figura 2.
Sopra è visibile lo schermo touch-screen dal quale è possibile programmare i parametri della stimolazione. Sotto è visibile lo stimolatore dal quale a sinistra esce il cavo del coil, che è visibile in basso a destra.

Il primo stimolatore magnetico commerciale venne prodotto nel 1985 e da allora molti progressi sono stati fatti (George et al. 2002). Oggi la strumentazione per TMS è ridotta nelle dimensioni, più facile da usare e più sicura. La struttura di base è comunque la stessa: un generatore di impulsi di corrente e una bobina di stimolazione (coil), composta di solito da cavi di rame arrotolati all'interno di un involucro di plastica (figura 2).

Il soggetto sottoposto ad una seduta con TMS è seduto su una poltrona confortevole, è vigile e, se lo studio lo richiede, deve svolgere un determinato compito durante la stimolazione. Al momento dell'emissione dell'impulso, il coil viene mantenuto in una posizione fissa sulla superficie della testa del soggetto (figura 3).

La TMS impiega un impulso magnetico di forte intensità, focalizzato in una porzione limitata di spazio, che viene somministrato attraverso il coil. Il flusso magnetico viene generato dal passaggio estremamente rapido di corrente elettrica nel coil. Una volta generato, questo impulso magnetico passa attraverso lo scalpo, l'osso della scatola cranica e le meningi, fino a raggiungere il cervello. Come un qualsiasi campo magnetico induce corrente elettrica in un conduttore che venga posto al suo interno (principio dell'induzione elettromagnetica di Faraday), così l'impulso magnetico della TMS induce una corrente elettrica sulla superficie del cervello quando lo raggiunge. La corteccia cerebrale è infatti costituita in gran parte da neuroni, che sono i conduttori elettrici dei potenziali d'azione nel Sistema Nervoso Centrale SNC. Nell'area interessata dall'arrivo del campo magnetico i neuroni verranno quindi attivati in un modo artificiale dalla corrente elettrica generata dal campo.

Le macchine attualmente in commercio hanno al loro interno un computer che rende possibile erogare diversi tipi di stimoli. In pratica, il generatore carica il condensatore a un valore di energia impostabile, che a sua volta è caricata dalla bobina di stimolazione quando lo stimolatore riceve un segnale di input.

Il raffreddamento è necessario quando si fanno stimolazioni ripetute. Il problema del surriscaldamento della bobina è dovuto al fatto che onde ripetute in successione inducono una corrente intensa e persistente nella bobina, provocandone un forte riscaldamento. Oggi è possibile raffreddare le bobina con un sistema di aspirazione dell'aria calda.

Il motivo per cui la bobina deve essere molto vicina allo scalpo è che la forza del campo magnetico diminuisce in modo proporzionale al quadrato della distanza fra il coil e la zona stimolata.

Figura 3.
Il soggetto sottoposto a trattamento con TMS è seduto in una poltrona confortevole ed è vigile. Il coil viene tenuto in mano da un operatore e posizionato sopra l'area da stimolare.

Nonostante in questi sistemi scorrano correnti molto elevate e siano presenti tensioni rilevanti, esse non dovrebbero rivestire un pericolo per il paziente poiché non vi è collegato elettricamente. La bobina è la parte che interessa più da vicino il soggetto e, in genere, è costituita da un conduttore alloggiato in un contenitore fortemente isolato.

A seconda della funzione normalmente svolta da quell'area della corteccia, e dal compito che il soggetto sta eseguendo, l'impulso magnetico può produrre effetti diversi sulla funzionalità di un'area cerebrale.

In generale per quanto riguarda la TMS, la conseguenza principale del passaggio di corrente elettrica indotta artificialmente consiste in un'interferenza. Semplificando, si può dire che nell'area del cervello stimolata dalla TMS viene indotto una sorta di rumore elettrico di disturbo, che può avere due effetti principali: indurre attività in una zona altrimenti inattiva in quel preciso momento (attivazione), o disturbare la normale attività elettrica in corso (inibizione).

La forza degli effetti prodotti dalla TMS dipende da una serie di fattori legati alle caratteristiche del campo magnetico. La grandezza e l'estensione in profondità della corrente indotta nel cervello dipendono, oltre che dall'intensità del campo stesso, dalla forma del coil usato per la stimolazione e dalla posizione nella quale viene tenuto.

TIPOLOGIE DI COIL

Esistono diversi tipi di coil che differiscono per forma e grandezza, ma la maggior parte dei ricercatori di solito utilizza o un coil a forma di 8, i cui due componenti circolari possono essere grandi (70 mm di diametro), o piccoli (45 mm), oppure un semplice coil circolare abbastanza grande.

Il coil può essere scelto in base al tipo di stimolazione che si vuole effettuare, in quanto entrambi i coil a forma di 8 producono un campo magnetico i cui effetti sono piuttosto focali e che agisce su una porzione relativamente limitata di tessuto cerebrale, mentre il coil circolare produce un campo magnetico i cui effetti sono estesi ad una porzione maggiore di tessuto cerebrale.

Gli effetti focali prodotti dal coil a forma di 8 derivano dal fatto che il campo magnetico che genera raggiunge un picco di intensità massima all'intersezione tra i due anelli componenti (nei quali la corrente circola in direzione opposta), che si traduce in un massimo di corrente indotta nel cervello immediatamente al di sotto dell'intersezione. Diversamente, la corrente indotta dal campo magnetico del coil circolare è massima nell'area ad anello immediatamente sottostante. È quindi possibile scegliere il coil più appropriato in funzione della grandezza dell'area corticale nella quale si vuole produrre l'interferenza. Se questa è ristretta, è preferibile usare un coil tipo-8 rispetto a quello circolare e, più l'area è ristretta, maggiore è il vantaggio derivante dall'uso di un coil a forma di 8 di piccole dimensioni, rispetto ad uno più grande.

Le macchine per TMS sono attualmente in grado di stimolare solamente la corteccia cerebrale, la parte più in superficie del cervello. Il campo magnetico che viene creato dal coil ha infatti uno spessore abbastanza limitato anche se recentemente è stato creato un coil in grado di produrre una stimolazione magnetica capace di passare oltre la corteccia (stimolazione profonda, dTMS, dall'inglese, deep Transcranial Magnetic Stimulation). Il coil per la stimolazione profonda, a differenza di quelli tradizionali, è a forma di "H" (H-coil) e consente l'accesso a strutture neuronali più profonde (Roth et al. 2007) ma è meno focale.

TIPOLOGIE DI TMS

Qui di seguito verranno brevemente illustrate le tre tipologie di TMS: a impulso singolo, a doppio impulso, ripetitiva.

Nella TMS ad impulso singolo (single pulse TMS) gli impulsi vengono somministrati uno alla volta e la distanza temporale minima tra la somministrazione di un impulso e la successiva non è inferiore a 3 secondi. Gli effetti della TMS a impulso singolo sull'attività neuronale sono di breve durata, fino a circa 200 ms.

La TMS a doppio impulso (paired pulse o ppTMS) prevede la presentazione accoppiata di uno stimolo condizionante sotto-soglia seguito (con un certo intervallo di tempo) da uno stimolo sopra-soglia, che può essere somministrato con lo stesso coil, e quindi nella stessa posizione, o con un altro coil posizionato in un'area diversa. La risposta a questa coppia di stimoli può essere aumentata (facilitazione), o diminuita (inibizione), a seconda dell'intervallo temporale tra gli stimoli (Inter Stimulus Interval, ISI). Se gli intervalli tra i due impulsi sono molto brevi (1-6 ms), o molto lunghi (50-200 ms), si ottiene un effetto inibitorio, mentre la facilitazione delle risposte viene ottenuta impiegando intervalli intermedi

(8-20 ms). La ppTMS viene applica soprattutto nello soprattutto applicata allo studio delle funzioni inibitorie ed eccitatorie di circuiti cerebrali.

La TMS ripetitiva (rTMS) consiste in una stimolazione ripetuta ad intervallo regolare nello stesso punto dello scalpo con una frequenza che va da 1 a 20 o più Hz. I parametri da definire in questo caso sono l'intensità, la frequenza, la lunghezza dei treni di impulsi inviati (il loro numero) e l'intervallo temporale tra la somministrazione di treni di impulsi successivi.

Gli effetti della rTMS permangono più a lungo rispetto alla TMS ad impulso singolo, nell'ordine di qualche minuto. Maggiore è la frequenza e l'intensità, maggiore è l'interferenza corticale prodotta durante la stimolazione. Tuttavia, è stato dimostrato che la rTMS a varie frequenze per periodi relativamente lunghi può indurre delle variazioni dopo la stimolazione stessa (Bonfiglioli & Castiello 2005). Queste variazioni a lungo termine del funzionamento della corteccia producono effetti che variano a seconda della frequenza di stimolazione usata, producendo inibizione o facilitazione. La rTMS a bassa frequenza (<5HZ) inibisce transitoriamente l'eccitatabilità corticale mentre la rTMS ad alta frequenza (>5HZ) la facilita.

OBIETTIVI E PROTOCOLLI

A seconda del tipo di obiettivo che si vuole ottenere si dovranno utilizzare protocolli diversi. Differenti tipologie di utilizzo della TMS possono infatti dare risposta a questioni diverse. La TMS, nelle sue varie tipologie di utilizzo, può comportare delle procedure alquanto differenziate. Alcune di esse, tuttavia, sono relativamente standard e verranno di seguito descritte.

La registrazione dell'attività elettromiografica (EMG) da un muscolo è una pratica usuale durante l'impiego della TMS, ed ha diversi scopi. Uno dei principali è quello di aiutare a localizzare il punto sullo scalpo che produce la risposta motoria migliore in relazione alla parte del corpo considerata e che rappresenta, dunque, la sede della corteccia motoria che la controlla. Per registrare il tracciato elettromiografico vengono posti degli elettrodi a contatto con il muscolo della mano (Abductor pollicis brevis) controlaterale all'emisfero che verrà stimolato dall'impulso magnetico. Ciò consente di monitorare le variazioni dell'attività muscolare dipendenti dalla stimolazione magnetica. Il computer collegato allo stimolatore magnetico controlla la scansione temporale degli eventi che includono la stimolazione e gli eventuali altri stimoli presentati al soggetto mentre, contemporaneamente, registra l'attività EMG.

Subito dopo la somministrazione dell'impulso con la TMS ad una certa intensità, il tracciato EMG si modifica e si evidenzia un'attività motoria suscitata dalla stimolazione, o potenziale evocato motorio (MEP, dall'inglese Motor Evoked Potential), che appare come un picco ampio nelle due direzioni (alto-basso).

Nella maggior parte degli studi si localizza la corteccia motoria della mano controlaterale. Un modo per fare questo è mantenere invariata l'intensità dell'impulso magnetico e spostare sistematicamente il coil sullo scalpo in posizioni diverse, distanti 1 cm tra loro, misurando il MEP in ogni punto. Alla fine si ottiene una mappa di MEP di ampiezza diversa (dove quelli di ampiezza maggiore dovrebbero essere al centro) ed un punto con l'ampiezza massima che corrisponde alla posizione ottimale sullo scalpo per quella mano (optimal position o hot spot).

La registrazione dell'EMG non è utile solo per localizzazione della corteccia motoria che controlla la mano, ma anche per determinare l'intensità dell'impulso magnetico necessaria per ottenere una risposta motoria, cioè per determinare la cosiddetta soglia motoria (MT, dall'inglese Motor Threshold). Per fare questo si procede innanzitutto come descritto sopra e si posiziona il coil sull'hot spot. Dopodiché, l'intensità della stimolazione magnetica viene ridotta progressivamente fino a raggiungere un livello nel quale la stimolazione produce un MEP di una certa ampiezza (maggiore o uguale a 50 mv) nel 50% dei casi. L'intensità dell'impulso magnetico necessario perché la stimolazione produca questo tipo di risposta è (MT). Si ritiene che la MT sia espressione del grado di eccitabilità motoria del SNC; essa può essere influenzata dall'uso di alcuni farmaci e sostanze d'abuso. Uno dei fattori principali che può far variare il valore della MT (abbassandolo) è la contrazione tonica del muscolo. Nella maggior parte degli studi l'intensità dell'impulso della TMS viene regolato in modo da corrispondere al 10% in meno del valore di MT per ciascun soggetto.

L'USO COMBINATO DELLA TMS CON ALTRE TECNICHE FUNZIONALI

Uno degli aspetti della TMS che potrà beneficiare di notevoli ulteriori sviluppi viene dal suo uso combinato con altre tecniche funzionali (Bonfiglioli & Castiello 2005).

Un possibile approccio combinato è con la PET (Tomografia ad Emissione di Positroni), combinazione che è stata introdotta da Paus e i suoi collaboratori (Paus et al. 1997).

La stimolazione magnetica, oltre che con la EMG, è perfettamente integrabile anche con la registrazione dell'EEG (elettroencefalogramma) (Ilmoniemi et al. 1997).

Una delle applicazioni più interessanti di questi approcci consiste nella possibilità di rivelare quali siano le connessioni dell'area stimolata con la TMS. Infatti la TMS induce un effetto principale in corrispondenza dell'area prescelta, con un'attività secondaria che si dirama lungo le proiezioni anatomiche funzionanti della zona stimolata.

NOZIONI E NORME DI SICUREZZA

Dopo oltre una decade di attenta valutazione, la TMS sembra poter essere considerata un metodo sicuro e non-invasivo per studiare le funzioni cerebrali, a condizione che vengano prese alcune semplici precauzioni. Occorre dunque avere delle attenzioni metodologiche nell'utilizzo corretto e sicuro di questa tecnica. È ovvio che gli operatori non si possono avventurare nell'uso della TMS senza aver prima effettuato un percorso di formazione specifico.

Esistono poche controindicazioni all'utilizzo della TMS. In particolare è sconsigliato il suo impiego in soggetti che presentino una storia clinica di epilessia, in portatori di pace-maker cardiaci e/o di protesi acustiche, in soggetti portatori di protesi metalliche cranio-facciali conseguenti a interventi di ricostruzione plastica, e in donne in stato di gravidanza.

In alcune circostanze, specialmente quando l'intensità dell'impulso magnetico è elevata, l'effetto della corrente indotta dal campo magnetico può estendersi ai muscoli circostanti sulla testa e sul collo provocandone la contrazione. Se questo dovesse accadere e risultasse disturbante per il soggetto si deve ridurre l'intensità della stimolazione o eventualmente terminare la seduta.

Saltuariamente, viene riportata l'insorgenza di cefalea lieve o moderata che regredisce comunque dopo poche ore dall'esposizione alla stimolazione.

A causa del rapido passaggio di corrente nel coil, la TMS produce un rumore di breve durata, ma piuttosto intenso (un forte click), la cui intensità aumenta con l'intensità dell'impulso magnetico somministrato. Vi era la preoccupazione che il suono associato alla stimolazione magnetica potesse danneggiare la funzione uditiva, ma uno studio condotto su soggetti umani non ha evidenziato alcun effetto negativo sull'udito, anche se le soglie uditive possono risultare temporaneamente innalzate. Comunque, l'adozione di una semplice protezione uditiva (tappi auricolari) è raccomandabile nel caso di soggetti per i quali si debba usare un'alta intensità di stimolazione, poiché elimina il rischio di danni all'udito.

La TMS ad impulso singolo sembra completamente sicura quando impiegata con soggetti sani. Negli studi con TMS ad impulso singolo, ogni impulso dura circa 100 ms e l'intensità del campo (fino a 2 Tesla) è uguale o inferiore a quello indotto da un tipico apparato di Risonanza Magnetica. Da questo punto di vista, non esistono elementi che indichino che un impulso breve sia più dannoso di uno statico, che di per se stesso non sembra essere pericoloso. D'altra parte, individui affetti da patologie neurologiche dovrebbero essere esposti alla TMS ad impulso singolo con cautela, in quanto in alcuni casi è possibile che si manifestino delle crisi epilettiche.

I rischi associati con la rTMS, rispetto alle altre due tipologie, sono maggiori. Mentre la rTMS a bassa frequenza (pochi Hz) è generalmente sicura, quella a frequenza elevata è da utilizzare con precauzioni specifiche, dal momento che è stata documentata l'insorgenza di crisi di tipo epilettico in soggetti neurologicamente sani, anche se queste crisi non sembrano lasciare conseguenze a lungo termine. A causa dei rischi connessi all'uso della rTMS, sono state approntate delle linee guida per l'uso sicuro ed eticamente corretto cui attenersi attentamente. Le linee guida che oggi fanno da riferimento per quanto riguarda l'uso della TMS sono state pubblicate nel 1998 (Wassermann 1998) e da allora la letteratura nell'ambito della sicurezza di queste tecnica ha avuto alcuni importanti aggiornamenti (Machii et al. 2006).

L'USO DELLA TMS NELLA RICERCA IN NEUROPSICOLOGIA COGNITIVA

La TMS è uno degli strumenti d'indagine nelle neuroscienze della cognizione ed è stata utilizzata nello studio di varie funzioni neuropsicologiche (es. percezione, attenzione, memoria, linguaggio). Grazie alla possibilità di studiare le funzioni cerebrali con una risoluzione temporale estremamente elevata e ad una buona risoluzione spaziale, la TMS rappresenta uno strumento d'indagine efficace indipendente ed un completamento ideale di altre tecniche neuroscientifiche (come l'EEG e le tecniche di neuroimmagine) che consentono la visualizzazione dell'anatomia funzionale del cervello (Bonfiglioli & Castiello 2005). Rispetto a queste altre tecniche tuttavia, la TMS presenta un notevole vantaggio, infatti, le tecniche di neuroimmagine funzionale possono mettere in correlazione una certa area o circuito cerebrale con una certa funzione (quando si svolge il compito A, si attiva l'area X), senza poter determinare se il coinvolgimento di quell'area sia necessario o meno per generare quella determinata funzione (per svolgere il compito A deve attivarsi l'area X). La TMS, diversamente, consente di stabilire un nesso causale tra l'area dove viene prodotta l'interferenza, cioè la "lesione virtuale", e le alterazioni prodotte in una particolare funzione cognitiva. L'approccio "lesionale" della TMS, in questo senso, è analogo a quello neuropsicologico tradizionale, basato sullo studio dei disturbi cognitivi conseguenti ad una lesione naturale del SNC. La TMS presenta un ulteriore vantaggio, anche rispetto all'approccio neuropsicologico tradizionale: oltre a poter scegliere la zona della superficie corticale dove produrre la lesione (entro determinati limiti), i suoi effetti possono essere indagati senza incorrere in alcune complicazioni aggiuntive, proprie del metodo neuropsicologico, come quelle derivanti dalla plasticità neurale. Infatti, specialmente in fase cronica, si può incorrere in alcuni problemi nell'attribuire un ruolo di causalità ad un'area specifica lesa, che possono insorgere a causa del fatto che il cervello può essersi riorganizzato, sia anatomicamente che funzionalmente, grazie a fenomeni di plasticità cere-

brale. L'effetto temporaneo della TMS, di durata estremamente breve, ovvia in larga misura a questi inconvenienti, senza dimenticare che la "lesione" prodotta è totalmente reversibile e che la tecnica è innocua.

La TMS, permettendo anche di creare lesioni virtuali e reversibili, consente di riprodurre in laboratorio delle forme patologiche note, agendo sull'area cerebrale che si ritiene responsabile di quella patologia (Bonfiglioli & Castiello 2005). Esempi in questo settore provengono da uno studio di Fierro e collaboratori (Fierro et al. 2000), che hanno utilizzato la rTMS sulla corteccia parietale destra di soggetti sani riuscendo a simulare un disturbo della percezione dello spazio sinistro, noto come eminegligenza spaziale unilaterale.

Nell'ambito delle funzioni linguistiche, è noto che la TMS può essere utilizzata per determinare quale sia l'emisfero dominante per il linguaggio in un soggetto. La possibilità di arrestare l'eloquio dei soggetti normali è stato legato alla stimolazione dell'area frontale posteriore infero-laterale (in teoria, l'area di Broca). Questo blocco dipende da un'interferenza con le funzioni linguistiche specifiche, e non con l'area motoria della laringe necessaria per l'aspetto articolatorio del linguaggio parlato.

Fin dall'inizio, la fonte di principale interesse per la TMS è stata la possibilità di valutare la funzionalità della via corticospinale in soggetti sani o con deficit neurologici nella sfera motoria. In questo modo, infatti, possono essere esaminate in dettaglio le proprietà di propagazione delle fibre cortico-spinali che controllano il muscolo target e può così essere mappata la rappresentazione corticale di tali muscoli, rendendo la TMS una tecnica efficace per lo studio della plasticità cerebrale. Grazie alla TMS, quindi, è possibile tracciare la mappa somatotopica della corteccia motoria (mappa dell'homunculus motorio, figura 4) di un individuo in semplici condizioni di laboratorio, in modo innocuo ed indolore, scoprendo la localizzazione e la funzione delle aree motorie. In effetti, questa è stata una delle prime applicazioni innovative della TMS, che ha aperto la strada alla localizzazione delle funzioni cognitive tramite TMS ed alla possibilità di studiare le proprietà plastiche delle aree responsabili di tali funzioni.

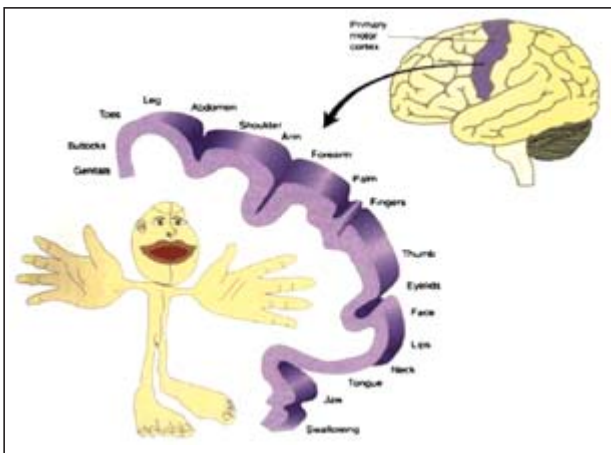



Figura 4.

Homunculus motorio. Mappa somatotopica della corteccia motoria umana. Si noti che la quantità di corteccia cerebrale dedicata ad una particolare parte del corpo (ad esempio, la mano) è correlata non alle dimensioni di questa, bensì alla precisione con la quale i suoi movimenti devono essere controllati.

Un altro vantaggio della TMS rispetto ad altri metodi di indagine è che essa consente un approccio comparativo più diretto con i risultati delle ricerche neurofisiologiche condotte su animali con la stimolazione diretta dei neuroni corticali, per lo studio della relazione tra cervello e comportamento.

Per quanto detto finora, la stimolazione magnetica si configura come uno degli strumenti di indagine privilegiati nel futuro delle neuroscienze cognitive, anche se non deve apparire come una metodica totalmente priva di svantaggi e limitazioni. La conoscenza precisa dei meccanismi neurofisiologici d'azione della TMS è ancora limitata e, inoltre, è ancora difficile stabilire con precisione la profondità di stimolazione nel cervello o l'esatta risoluzione spaziale. Non si conoscono ancora con esattezza gli elementi neuronali che risultano essere più sensibili alla TMS in una certa area del cervello, e il grado in cui l'attività indotta, invece di restare confinata nella zona stimolata, raggiunga anche altre aree più distanti (Bonfiglioli & Castiello 2005).

I PRINCIPALI AMBITI DI UTILIZZO CLINICO DELLA TMS

Gli ambiti di utilizzo della TMS sono vari, da quelli più sperimentali impiegati nella neuropsicologia cognitiva, che abbiamo descritto sopra, a quelli più clinici legati alla diagnosi ed al trattamento riabilitativo. La TMS, come abbiamo vistoo, è uno strumento d'indagine nelle neuroscienze della cognizione ed è stata utilizzata nello studio di varie funzioni neuropsicologiche, ma sono stati sviluppati anche ambiti applicativi per lo studio ed il trattamento di alcuni disturbi neurologici e neuropsichiatrici, come ad esempio, disturbi motori, epilessia, depressione e schizofrenia (Walsh & Cowey 2000). La modulazione a lungo termine che viene ottenuta con la rTMS offre, infatti, la possibilità di un'applicazione terapeutica della stimolazione ripetitiva per normalizzare livelli di attività corticale che siano patologicamente bassi o innalzati in diversi processi patologici.

Come è stato brevemente accennato sopra, la storia della stimolazione magnetica transcranica coincide con la storia della neurofisiologia e quindi della neurologia (Kobayashi et al. 2003, Frye et al. 2008). La letteratura in questo ambito è tale che su alcuni temi come il post-stroke (Alonso-Alonso et al. 2007) e il Tinnito (Kleinjung et al. 2007) è già stata posta a revisione. Dopo la stimolazione con rTMS della corteccia motoria è stato possibile migliorare in alcuni casi i sintomi della mano

controlaterale in pazienti affetti dal morbo di Parkinson (Cantello et al. 2002), e ridurre la frequenza di alcuni tic (Karp et al. 1997).

Gli effetti benefici della rTMS sono stati documentati anche nel caso di una patologia linguistica causata da una lesione dell'emisfero sinistro: alcuni pazienti affetti da afasia di Broca hanno mostrato dei miglioramenti nelle capacità di denominare gli oggetti dopo la somministrazione di rTMS sull'area corrispondente nell'emisfero destro (Kobayashi & Pascual-Leone 2003). In campo neuropsicologico, la TMS ripetitiva ha mostrato anche le potenzialità terapeutiche offerte dall'inibizione dell'attività anormale che si registra nell'emisfero opposto a lesione. Ad esempio, la stimolazione con rTMS a bassa frequenza (1 Hz) del lobo parietale dell'emisfero sinistro (sano), in pazienti affetti da neglect dopo lesione del lobo parietale destro, ne ha migliorato i sintomi visuo-spaziali (Oliveri et al. 2001). Oliveri e collaboratori hanno impiegato la rTMS con successo in pazienti affetti da neglect, con interessanti implicazioni per la riabilitazione: l'interferenza prodotta nell'emisfero sano si è dimostrata efficace nel ridurre temporaneamente gli errori in un compito visuo-spaziale (Oliveri et al. 2000).

Il trattamento di alcuni disturbi psichiatrici con la TMS ha ormai un corpus letterario cospicuo (Wagner et al. 2007). Nell'ambito psichiatrico (Simons et al. 2005) sono disponibili revisioni su temi quali la depressione (Yoshimura 2007). Gli effetti benefici della rTMS nella depressione sono ben documentati (Fitzgerald et al. 2002): effetti benefici duraturi sono stati riscontrati in pazienti affetti da depressione resistente ai farmaci (che non beneficiavano degli anti-depressivi). La possibilità di indurre cambiamenti nell'eccitabilità corticale che perdurano oltre il periodo di stimolazione sembra essere uno dei principali motivi che possono spiegare gli effetti ottenuti con i pazienti depressi; questi cambiamenti duraturi dell'eccitabilità corticale dipendono da un numero elevato di variabili come la frequenza di stimolazione, l'intensità dello stimolo, il sito e il numero di applicazioni. Il "carico" totale di stimolazione (numero di stimoli/seduta/giorno, numero di sedute) sembra comunque essere un punto importante per la sua reale efficacia. L'evidenza clinica del potenziale terapeutico della rTMS ha indotto alcuni Paesi, come Canada ed Israele, ad inserire tale metodica nei protocolli di trattamento della depressione maggiore e di altre malattie.

BIBLIOGRAFIA

1. Alonso-Alonso, M., Fregni, F., Pascual-Leone, A. (2007) Brain stimulation in poststroke rehabilitation. Cerebrovasc Dis., Suppl 1:157-66.
2. Bonfiglioli, C., Castiello, U. (2005) Metodi di indagine in neuroscienze cognitive. Padova, Piccin.
3. Cantello, R., Tarletti, R., Civardi, C. (2002) Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. Brain Res. Reviews, 38, 309-327.
4. Fierro, B., Brighina, F., Oliveri, M., Piazza, A., La Bua, V., Buffa, D., Bisiach, E. (2000) Contralateral neglect induced by right posterior parietal rTMS in healthy subjects. Neuroreport, 11(7), 1519-1521.
5. Fitzgerald, P.B., Braun, T.L., Daskalakis, Z.G. (2002) The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neuroscience research. Acta Psychiatr. Scand., 105, 324-340.
6. Fregni, F., Pascual-Leone, A. (2007) Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. Nat Clin Pract Neurol. 3(7):383-93.
7. Frye, R.E., Rotenberg, A., Ousley, M., Pascual-Leone, A. (2008) Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. J Child Neurol., 1:79-96.
8. George, M.S., Nahas, Z., Kozel, F.A., Li, X., Denslow, S., Yamanaka, K., Mishory, A., Foust, M.J., Bohning, D.E. (2002) Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. J ECT. 18(4):170-81. Review.
9. Ilmoniemi, R.J., Virtanen, J., Ruohonen, J., Karhu, J., Aronen, H.J., Naatanen, R., Katila, T. (1997). Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. Neuroreport. 8, 3537-3540.
10. Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G., Manfredi, M. (1993) Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. London. J. Phisiol. 471, 501-519.
11. Karp, B.I., Wassermann, E.M., Porters, S., Hallett, M. (1997) Transcranial magnetic stimulation acutely decreases motor tics. Neurology, 48, A397.
12. Kleinjung, T., Steffens, T., Londero, A., Langguth, B. (2007) Transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment of chronic tinnitus: clinical effects. Prog Brain Res. 166:359-67. Review.
13. Kobayashi, M., Pascual-Leone, A. (2003) Transcranial magnetic stimulation in neurology. Lancet Neurol., 2:145-56.
14. Machii, K., Cohen, D., Ramos-Estebanez, C., Pascual-Leone, A. (2006) Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. Clin Neurophysiol. 117(2):455-71.
15. Oliveri, M., Bisiach, E., Brighina, F., Piazza, A., La Bua, V., Buffa, D., Fierro, B. (2001) rTMS of the uneffected hemisphere transiently reduces contralesional visuo-spatial neglect. Neurology, 57, 1338-1340.
16. Oliveri, M., Caltagirone, C., Filippi, M.M., Traversa, R., Cicinelli, P., Pasqualetti, P., Rossini, P.M. (2000) Paired transcranial magnetic stimulation protocols reveal a pattern of inhibition and facilitation in the human parietal cortex. J. Physiol., 529, 461-468.
17. Paus, T., Jech, R., Thompson, C.J., Comeau, R., Peters, T., Evans, A.C. (1997) Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. J. Neurosci. 17, 3178-3184.
18. Roth, Y., Amir, A., Levkovitz, Y., Zangen, A. (2007) Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. J Clin Neurophysiol. 24(1):31-8.
19. Serpelloni, G., Bricolo, F., Mozzoni, M. (a cura di) (2008) Elementi di Neuroscienze e Dipendenze (Manuale per operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze). Verona, Tipolitografia La Grafica.
20. Simons, W., Dierick, M. (2005) Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry. World J Biol Psychiatry, 6(1):6-25. Review.
21. Wagner, T., Valero-Cabre, A., Pascual-Leone, A. (2007) Noninvasive human brain stimulation. Annu Rev Biomed Eng. 9:527-65.
22. Walsh, V., Cowey, A. (2000) Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. Nat. Rev. Neurosc. 1(1), 73-79.
23. Wassermann, E.M. (1998) Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 108(1):1-16.
24. Yoshimura, R. (2007) Treatment of depression from the point of view of suicide prevention. 109(9):822-33. Review.

La stimolazione cerebrale nello studio e nel trattamento della tossicodipendenza

Francesco A. Bricolo [1]
Paolo Manganotti [2]
Elisa Bellamoli [1]
Giovanni Serpelloni [3]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona
[2] Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Università degli studi di Verona
[3] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Attualmente i medici possono prescrivere terapie agoniste e antagoniste per oppiacei, alcol e benzodiazepine, ed una terapia agonista ma non antagonista per la nicotina. Ad oggi, però, non esistono ancora terapie agoniste o antagoniste per cocaina, amfetamine e cannabis. L'impossibilità di dare sollievo con trattamenti farmacologici appropriati a soggetti che abusano di sostanze quali cocaina, amfetamine e cannabis ha spinto i ricercatori a cercare trattamenti efficaci anche per le dipendenze da queste sostanze (Serpelloni et al. 2008).

L'esposizione ripetuta alle droghe può indurre adattamenti neuronali a lungo termine in alcuni sistemi. Questi neuroadattamenti sono in parte associati all'alterata attività della dopamina nel circuito mesocorticolimbico (Hyman et al. 2006, Vanderschuren & Kalivas 2000) e portano ad un'alterazione della neurotrasmissione del glutammato (Wolf et al. 2004) e dell'eccitabilità corticale.

In questo capitolo si vuole offrire una panoramica sulla situazione attuale della ricerca nell'ambito dello studio e del trattamento delle dipendenze con la stimolazione cerebrale. Le tecniche non invasive di stimolazione cerebrale che sembrano avere le potenzialità per apportare benefici nel trattamento della dipendenza da sostanze sono la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS, dall'inglese Transcranial Magnetic Stimulation), ampiamente descritte nel capitolo precedente, e la Stimolazione Transcranica a Corrente Continua (tDCS, dall'inglese Transcranial direct current stimulation).

APPLICAZIONI DELLA TMS NELL'AMBITO DELLA RICERCA SULLE TOSSICODIPENDENZE

La Stimolazione Magnetica Transcranica è una tecnica relativamente nuova nel panorama delle metodiche a disposizione della sperimentazione psicologica. Essa consente di stimolare o inibire la corteccia cerebrale in modo non invasivo (figura 1).

Figura 1.
Applicazione della TMS e curva di risposta dell'attività neuronale evocata.

Come per altre patologie, anche nell'ambito delle tossicodipendenze vanno distinti gli studi con Stimolazione Magnetica Transcranica più strettamente dedicati alla ricerca da quelli specificamente rivolti al trattamento.

Indubbiamente interessanti sono gli studi con TMS sull'inibizione corticale nella corteccia cerebrale di soggetti con dipendenza da sostanze. Questi studi hanno valutato la con-

ducibilità corticale in soggetti alcoldipendenti (Ziemann et al. 1995, KahKonen 2001, 2003, Conte et al. 2007, in soggetti con dipendenza da nicotina (Lang et al.2008), in soggetti con dipendenza da ecstasy (Olivieri & Calvo 2003) e in soggetti cocainomani (Boutros et al. 2001, Boutros et al. 2005, Sundaresan et al. 2007). È stata riportata un'alterazione dell'inibizione corticale nei soggetti esposti alle sostanze d'abuso, suggerendo che l'anomala eccitabilità corticale possa riflettere i cambiamenti nei sistemi cerebrali del GABA e del glutammato (Feil & Zangen 2009). Le alterazioni dell'eccitabilità corticale sono state trovate nella corteccia motoria, in quella occipitale e in quella prefrontale.

In uno studio svolto presso l'Università di Zurigo sono stati paragonati due gruppi di soggetti rispetto alla propensione al rischio ed è stato trovato che stimolando a bassa frequenza la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) di sinistra, cioè producendo una inibizione di questa zona corticale, i soggetti hanno una ridotta capacità di controllare i comportamenti a rischio (Knoch et al. 2006). Questo risultato può permettere di associare un comportamento come l'uso di sostanze ad una ipoattività della DLPFC.

Sono già state fatte anche in questo ambito le prime esperienza nell'integrare l'uso della TMS con altre tecniche d'indagine come, per esempio, la magnetoencefalografia (MEG) (Kähkönen et al. 2005).

FONDAMENTI NEUROPSICOBIOLOGICI DELL'UTILIZZO DELLA rTMS NEL TRATTAMENTO DELLE DIPENDENZE

La TMS ripetitiva, come abbiamo detto nel capitolo precedente, può modulare l'eccitabilità della corteccia stimolata e delle regioni cerebrali ad essa interconnesse, anche dopo il periodo di stimolazione (Hallett 2007, Rossini & Rossi 2007, Ziemann 2004). Nella rTMS, treni di impulsi ripetuti della stessa intensità vengono applicati alla corteccia cerebrale. La natura degli effetti indotti dalla rTMS dipende dal numero, dall'intensità e dalla frequenza degli impulsi di stimolazione. È stato riportato che la rTMS ad alta frequenza (> 5 Hz) aumenta transitoriamente l'eccitabilità corticale (Daskalakis et al. 2006, Fitzgerald et al. 2006, Pascual-Leone et al. 1994).

I cambiamenti nella neurotrasmissione indotti dalla rTMS sono stati osservati sia negli studi su animali (Kanno et al. 2004, Keck et al. 2002, Zangen & Hyodo 2002) che in quelli sugli esseri umani (Strafella 2001): la rTMS sulla corteccia prefrontale sembra avere un effetto modulatorio sui sistemi dopaminergici mesocorticolimbico e mesostriatale. Strafella e colleghi (2001) hanno condotto uno studio su persone, utilizzando la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) per valutare gli effetti della rTMS sulla trasmissione di dopamina. Questi ricercatori hanno trovato che la rTMS ad alta frequenza sulla corteccia prefrontale induce il rilascio sottocorticale di dopamina nel nucleo caudato. Un'esperimento simile condotto da Cho e Strafella nel 2009 ha dimostrato che la rTMS della DLPFC di sinistra modula il rilascio di dopamina nella corteccia cingolata anteriore e nella corteccia orbitofrontale dello stesso emisfero (Cho & Strafella 2009).

L'effetto della rTMS sulla neurotrasmissione dopaminergica e sull'eccitabilità corticale suggerisce che tale tecnica possa essere utilizzata nello studio e nel trattamento di vari disordini neuropsichiatrici associati ad un'anomala attività della dopamina e ad un'alterata eccitabilità corticale, come la depressione, il disturbo ossessivo-compulsivo, la schizofrenia e la dipendenza da sostanze. L'esposizione ripetuta alle droghe, infatti, può indurre adattamenti neuronali a lungo termine in alcuni sistemi. Questi neuroadattamenti sono in parte associati all'alterata attività della dopamina nel circuito mesocorticolimbico (Hyman et al. 2006, Vanderschuren & Kalivas 2000) e portano ad un'alterazione della neurotrasmissione del glutammato (Wolf et al. 2004) e dell'eccitabilità corticale. Dato che la rTMS può influenzare l'eccitabilità corticale ed aumentare il rilascio di dopamina nel sistema dopaminergico mesocorticolimbico, come detto sopra, si è pensato che applicazioni ripetute di rTMS possano influire sui neuroadattamenti indotti dall'uso cronico di sostanze. Inoltre, la rTMS può modulare l'attività neuronale e, pertanto, indurre perlomeno effetti acuti su circuiti che mediano vari comportamenti. Altre evidenze, infatti, che hanno portato, nelle ricerche sul trattamento della dipendenza, a scegliere di stimolare, in particolare, la parte dorsolaterale della corteccia prefrontale, sono le seguenti: la DLPFC è coinvolta nei processi di decision-making (Rorie & Newsome 2005) e questi processi possono essere alterati con la rTMS (Mitchell 2004). Poiché la dipendenza è associata ad un incremento dell'impulsività e alla predisposizione a correre rischi, aspetti che portano ad alterazione dei processi di decision-making (Knoch et al. 2006), la rTMS sulla DLPFC potrebbe modulare questi processi nella dipendenza da sostanze portando a ridurre l'impulsività e potenziando il controllo inibitorio, aspetti che possono condurre ad una riduzione dell'uso di sostanze.

Dal punto di vista neuropsicologico, nell'ambito delle dipendenze sono state delineate due diverse condizioni quali il "craving" ed il "resisting", rispettivamente come una condizione di desiderio e di attivazione di comportamenti di ricerca della sostanza (craving), e di attivazione di comportamenti di autocontrollo ed evitamento dell'uso della sostanza (resisting). In generale, si ritiene che durante il craving vi sia una maggiore attivazione dei nuclei sottocorticali mentre durante il resisting vi sia una maggiore attivazione della corteccia prefrontale.

L'ipotesi neuropsicologica alla base delle ricerche che utilizzano la rTMS nel trattamento dell'addiction è, dunque, che eccitando la DLPFC con impulsi ad alta frequenza, e quindi aumentando la sua attività, essa dovrebbe attivarsi di più per aumentare la sua capacità inibitoria e di controllo; in particolare questo trattamento dovrebbe incrementare la capacità della DLPFC di fronteggiare il craving.

Verranno di seguito descritti gli studi che hanno iniziato ad esplorare il potenziale terapeutico della rTMS nell'ambito delle dipendenze.

REVISIONE DELLA LETTERATURA SULL'USO DELLA rTMS NEL TRATTAMENTO DELLE TOSSICODIPENDENZE

Gli studi relativi al trattamento con la Stimolazione Magnetica Transcranica di pazienti con dipendenza da sostanze sono ancora pochi ma è già stata pubblicata una prima revisione sull'argomento (Feil & Zangen 2009). Nel 2003 sono stati pubblicato due articoli sul trattamento del tabagismo (Eichhammer et al. 2003, Johann et al. 2003) e recentemente ne è stato pubblicato un altro sullo stesso argomento (Amiaz et al. 2009). Nel 2006 è stato pubblicato il primo lavoro su soggetti cocainomani (Camprodon et al. 2007) e nel 2008 è stato fatto uno studio italiano su questo (Politi et al. 2008). Il primo studio sul trattamento con rTMS di soggetti alcolisti è stato da poco pubblicato (Mishra et al. 2010). In queste ricerche si è tentato di ridurre il craving per la sostanza utilizzando la Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva ad alta frequenza (10, 15 o 20 Hz).

Johann e collaboratori (2003) hanno stimolato la DLPFC di sinistra di 11 soggetti con dipendenza da nicotina. Ad ogni applicazione sono stati somministrati 20 treni di stimoli: i treni erano di 2,5 secondi e gli stimoli avevano una frequenza di 20 Hz; l'intensità era il 90% della soglia motoria (MT, dall'inglese Motor Threshold) individuale. Lo studio comprendeva un gruppo di controllo che è stato sottoposto a sedute di stimolazione placebo. Nei soggetti che hanno ricevuto la vera stimolazione si è verificata una diminuzione significativa del craving, misurato con una scala visiva analogica (VAS, dall'inglese Visual Analogue Scale).

Anche Eichammer e collaboratori (2003) hanno stimolato la DLPFC di sinistra di 14 pazienti con dipendenza da nicotina. Hanno svolto 4 sedute in 4 giorni consecutivi nelle quali ogni soggetto ha ricevuto, in ordine random, 2 vere stimolazioni e 2 stimolazioni placebo. Ogni seduta di vera rTMS prevedeva una applicazione di 20 treni di 2,5 secondi ad una frequenza di 20 Hz e l'intensità era il 90% della MT. La conclusione a cui sono giunti gli sperimentatori è che rispetto a quando i soggetti sono stati sottoposti alle stimolazioni placebo, quando essi hanno ricevuto quelle vere, il numero di sigarette fumate è stato ridotto significativamente ($p < .01$).

In un recente studio, anche Amiaz ed i suoi collaboratori (2009) hanno stimolato la DLPFC di sinistra di 48 fumatori accaniti motivati a smettere di fumare. Lo studio comprendeva un gruppo di controllo che è stato sottoposto a sedute di stimolazione placebo. Sono state svolte 10 sedute giornaliere ogni giorno della settimana per un totale di 20 treni al giorno. Gli stimoli sono stati dati con frequenza di 10 Hz e come intensità il 100% della MT individuale. La conclusione a cui sono giunti gli sperimentatori è che 10 sedute al giorno di rTMS ad alta frequenza riducono il consumo di sigarette e la dipendenza da nicotina.

Camprodon e collaboratori (2007) hanno stimolato la DLPFC sia di destra che di sinistra di 6 pazienti con dipendenza da cocaina. Hanno svolto due sedute (a distanza di una settimana al massimo tra una e l'altra). Ogni seduta prevedeva un'applicazione di 20 treni di 10 secondi ad una frequenza di 10 Hz e l'intensità era il 90% della MT individuale. Questo studio ha dimostrato che con una seduta di rTMS della DLPFC di destra, ma non di sinistra, si ottiene una significativa riduzione transitoria del craving in individui con dipendenza da cocaina. Il craving è stato misurato usando una scala visiva analogica, prima della stimolazione, immediatamente dopo la stimolazione e 4 ore più tardi.

Anche Politi e colleghi (2008) hanno fatto uno studio su soggetti cocainomani. Essi hanno stimolato la DLPFC di sinistra di 36 soggetti. Ogni seduta prevedeva una applicazione di 20 treni di 2 secondi, con 30 secondi di intervallo tra un treno e l'altro, a una frequenza di 15 Hz e al 100% della MT. I soggetti hanno partecipato a 10 sedute. Per ogni giorno di stimolazione i soggetti sono stati sottoposti a valutazioni cliniche di sintomi psicopatologici connessi al craving. Ripetute misurazioni di analisi della varianza (ANOVA) hanno mostrato che il craving per la cocaina si riduce gradualmente durante le sessioni di rTMS, con variazione notevole alla settima sessione.

È stato da poco pubblicato un lavoro sul trattamento dell'alcolismo con rTMS. Mishra e collaboratori (2010) hanno svolto uno studio controllato (vs. placebo), a singolo cieco. L'esperimento ha coinvolto 45 alcolisti, di cui 30 hanno ricevuto la vera stimolazione e 15 quella placebo. I soggetti hanno ricevuto 10 sessioni giornaliere di stimolazione sulla DLPFC di destra; ogni seduta prevedeva la somministrazione di 20 treni di 4,9 secondi, con un intervallo di 30 secondi tra i treni, a una frequenza di 10 Hz e al 110% della MT. Per misurare la gravità del craving per l'alcol è stato somministrato ai soggetti l'Alcol Craving Questionnaire (ACQ-NOW) in tre diversi momenti (prima delle stimolazioni, subito dopo l'ultima sessione e dopo un mese dalle stimolazioni). Gli autori hanno trovato che la rTMS ad alta frequenza della

DLPFC di destra ha significativi effetti anticraving nella dipendenza dall'alcol.

I dati di queste ricerche, relativi alla modalità di applicazione degli impulsi, sono stati riassunti nella tabella sottostante (tabella 1).

In conclusione, le ricerche svolte fino ad ora in questo ambito hanno avuto come campione soggetti con dipendenza o da nicotina o da cocaina o da alcol; è stata usata la rTMS ad alta frequenza (10, 15 o 20 Hz), e le aree stimolate sono state la DLPFC di destra e quella di sinistra. Quasi tutti i ricercatori hanno scelto come indicatore di efficacia del trattamento la diminuzione dell'intensità del craving e, solo in qualche caso, la diminuzione delle recidive, mentre solamente in un caso sono stati valutati i sintomi connessi al craving.

Indubbiamente gli studi nell'ambito della tossicodipendenza sono ancora allo stato embrionale e hanno anche grosse limitazioni metodologiche. Certamente, la mancanza di trattamenti efficaci spinge i ricercatori a sperimentare la TMS anche in questo ambito e i risultati finora ottenuti danno speranze in questa direzione.

STUDI SUL TRATTAMENTO DELLE DIPENDENZE CON LA STIMOLAZIONE TRANSCRANICA A CORRENTE CONTINUA (tDCS)

La Stimolazione Transcranica a Corrente Continua (tDCS, dall'inglese Transcranial direct current stimulation) è un metodo di stimolazione cerebrale non-invasivo, indolore e sicuro. Anche questa tecnica consente di modulare l'eccitabilità corticale.

La tDCS consiste nell'applicazione di corrente continua con un'intensità di circa 1 mA allo scopo di modulare l'eccitabilità della corteccia cerebrale e quindi l'attività neuronale del cervello. A differenza della rTMS, la tDCS non fa alcun rumore, è mobile e poco costosa.

Per la somministrazione della tDCS, due elettrodi di spugna (anodo e catodo) sono fissati alla testa del soggetto (figura 2). Una debole corrente elettrica costante di circa 1 mA viene generata dallo stimolatore tDCS e viene fornita attraverso i due elettrodi. La corrente scorre tra l'anodo e il catodo ed ha come effetto la modulazione dell'attività neurale spontanea.

Tabella 1.

Autori	Sostanza d'abuso	Luogo di stimolazione	N. di sedute	Durata	Frequenza	Intensità di stimolazione	Finta stimolazione	Variabili dipendenti
Johann et al. (2003)	Nicotina	DLPFC sinistra	1 sessione	20 treni di 2,5s	20 Hz	90% MT	Sì	Craving, misurato con VAS
Eichhammer et al. (2003)	Nicotina	DLPFC sinistra	4 sessioni (2 vere, 2 finte)	20 treni di 2,5s	20 Hz	90% MT	Sì (all'interno dello stesso gruppo)	Craving, misurato con VAS numero di sigarette fumate
Amiaz et al. (2009)	Nicotina	DLPFC sinistra	10 sessioni giornaliere	20 treni di 50 impulsi al giorno	10 Hz	100% MT	Sì	Craving, misurato con VAS; di sigarette fumate
Camprodon et al. (2007)	Cocaina	DLPFC sinistra e destra	2 sessioni	20 treni di 10s	10 Hz	90% MT	No	Craving, misurato con VAS
Politi et al. (2008)	Cocaina	DLPFC sinistra	10 sessioni giornaliere	20 treni di 2s	15 Hz	100% MT	No	Valutazione clinica dei sintomi associati al craving
Mishra et al. (2010)	Alcol	DLPFC destra	10 sessioni giornaliere	20 treni di 4,9s	10 Hz	110% MT	Sì	Craving, misurato con ACQ-NOW

Tabella riassuntiva dei dati relativi all'applicazione degli impulsi negli studi presenti in letteratura sull'uso della TMS nel trattamento delle tossicodipendenze. Abbreviazioni: DLPFC = corteccia prefrontale dorsolaterale; MT = soglia motoria; VAS = scala visiva analogica.

Recentemente è stato esplorato il potenziale della modulazione dell'eccitabilità corticale indotta dalla tDCS di influenzare il craving ed i comportamenti di dipendenza.

Attualmente gli studi che hanno utilizzato questa tecnica nel trattamento delle dipendenze sono solo due, uno sulla nicotina (Fregni et al. 2008) e l'altro sull'alcol (Boggio et al. 2008); in entrambi gli studi è stata stimolata per 20 minuti la DLPFC sia di destra che di sinistra, ed è risultato che le stimolazioni hanno ridotto temporaneamente il craving per le sostanze. I parametri di stimolazione ed i risultati di questi due studi sono riassunti in tabella 2.

Figura 2.
Esempio di applicazione della tDCS.

Tabella 2.

Studio	Sostanza d'abuso	Soggetti	Tecnica e parametri di stimolazione cerebrale	Valutazione	Risultati
Fregni et al. (2008)	Nicotina	24 fumatori cronici	Unica sessione di stimolazione tDCS anodale 2mA sia sulla DLPFC sinistra che sulla DLPFC destra, o stimolazione placebo, per 20 minuti	VAS (livelli del craving) VAS (livelli d'umore)	La tDCS della DLPFC ha ridotto temporaneamente il craving generale e stimolo-indotto per la nicotina. Nessuna variazione dell'umore
Boggio et al. (2008)	Alcol	13 individui alcol/dipendenti inseriti in un programma di riabilitazione e astinenza per minimo 10 giorni	Unica sessione di stimolazione tDCS anodale 2mA sia sulla DLPFC sinistra che sulla DLPFC destra, o stimolazione placebo, per 20 minuti	VAS (livelli del craving) VAS (livelli d'umore)	La tDCS della DLPFC ha temporaneamente ridotto il craving per l'alcol e bloccato gli effetti sui livelli del craving degli stimoli legati all'alcol. Nessuna variazione dell'umore

Studi sugli effetti della tDCS sul craving e sui comportamenti di dipendenza negli esseri umani.
Abbreviazioni: DLPFC= corteccia prefrontale dorsolaterale, MT= soglia motoria, VAS= scala analoga visuale, mA= milliampere.

BIBLIOGRAFIA

1. Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., Grunhaus, L., Zangen, A. (2009) Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. Addiction, 104(4):653-60.
2. Boggio P. S., Sultani N., Fecteau S., Merabet L., Mecca T., Pascual-Leone A. *et al*. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend* 2008; 92: 55–60.
3. Boutros, N.N., Lisanby, S.H., Tokuno, H., Torello, M.W., Campbell, D., Berman, R., Malison, R., Krystal, J.H., Kosten, T. (2001) Elevated motor threshold in drugfree, cocaine-dependent patients assessed with transcranial magnetic stimulation. Biol Psychiatry 49(4):369-73.
4. Boutros, N.N., Lisanby, S.H., McClain-Furmanski, D., Oliwa, G., Gooding, D., Kosten, T.R. (2005) Cortical excitability in cocaine-dependent patients: a replication and extension of TMS findings. J Psychiatr Res. 39(3):295-302.
5. Camprodon, J.A., Martinez-Raga, J., Alonso, M., Shih, M.C., Pascual-Leone, A. (2007) One session of high frequency ripetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving. Drug Alcohol Depend, 86, 91-4.
6. Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. PLoS One. 2009 Aug 21;4(8):e6725.
7. Conte, A., Attilia, M.L., Gilio, F., Iacovelli, E., Frasca, V., Bettolo, C.M., Gabriele, M., Giacomelli, E., Prencipe, M., Berardelli, A., Ceccanti, M., Inghilleri M. (2007) Acute and chronic effects of ethanol on cortical excitability. Clin Neurophysiol.
8. Daskalakis, Z., Mo¨ ller, B., Christensen, B., Fitzgerald, P., Gunraj, C., Chen, R., 2006. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. Exp. Brain Res. 174 (3), 403–412.
9. Eichhammer, P., Johann, M., Kharraz, A., Binder, H., Pittrow, D., Wodarz, N., et al. (2003) High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. J. Clin Psychiatry, 64, 951-3.
10. Feil, J., Zangen, A., Brain stimulation in the study and treatment of addiction. Neurosci. Biobehav. Rev. (2009), doi:10.1016/j.neubiorev.2009.11.006.
11. Fitzgerald, P., Fountain, S., Daskalakis, Z., 2006b. A comprehensive review of the effects of rTMS onmotor cortical excitability and inhibition. Clin. Neurophysiol. 117 (12), 2584–2596.
12. Fregni, F., Liguori, P., Fecteau, S., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A., Boggio, P.S., 2008a. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. J. Clin. Psychiatry 69 (1), 32–40.
13. Hallett, M., 2007. Transcranial magnetic stimulation: a primer. Neuron 55 (2), 187– 199.
14. Hyman, S.E., Malenka, R.C., Nestler, E.J., 2006. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. Ann. Rev. Neurosci. 29 (1), 565.
15. Johann, M., Wiegand, R., Kharraz, A., Bobbe, G., Sommer, G., Hajak, G., et al. (2003) Repetitive transcranial magnetic stimulation in nicotine dependence. Psychiatr Prax, 30, 129-31.
16. Kahkonen, S., Kesa¨niemi, M., Nikouline, V.V., Karhu, J., Ollikainen, M., Holi, M., et al., 2001. Ethanol modulates cortical activity: direct evidence with combined TMS and EEG. NeuroImage 14 (2), 322–328.
17. Kahkonen, S., Wilenius, J., Nikulin, V.V., Ollikainen, M., Ilmoniemi, R.J., 2003. Alcohol reduces prefrontal cortical excitability in humans: a combined TMS and EEG study. Neuropsychopharmacology 28 (4), 747–754.
18. Kähkönen, S. (2005) MEG and TMS combined with EEG for mapping alcohol effects. Alcohol. 37(3):129-33.
19. Kanno, M.,Matsumoto, M., Togashi, H., Yoshioka, M., Mano, Y., 2004. Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on dopamine release in the rat dorsolateral striatum. J. Neurol. Sci. 217 (1), 73–81.
20. Keck, M.E.,Welt, T.,M&ller, M.B., Erhardt, A., Ohl, F., Toschi, N., et al., 2002. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. Neuropharmacology 43 (1), 101–109.
21. Knoch, D., Gianotti, L.R., Pascual-Leone, A., Treyer, V., Regard, M., Hohmann, M., Brugger, P. (2006). Disruption of right prefrontal cortex by low-frequency repetitive transcranical magnetic stimulation induces risk-taking behavior. The Journal of Neuroscience, 26, 6469-6472.
22. Lang, N., Hasan, A., Sueske, E., Paulus, W., Nitsche, M.A., 2008. Cortical hypoexcitability in chronic smokers? A transcranial magnetic stimulation study. Neuropsychopharmacology 33 (10), 2517–2523.
23. Mishra BR, Nizamie SH, Das B, Praharaj SK. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a sham-controlled study. Addiction. 2010 Jan;105(1):49-55.
24. Mitchell, S.H. (2004) Measuring Impulsivity and Modeling Its Association With Cigarette Smoking. Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews. Vol. 3, No. 4, 261-275.
25. Oliveri, M., Calvo, G., 2003. Increased visual cortical excitability in ecstasy users: a transcranial magnetic stimulation study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 74 (8), 1136–1138.
26. Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E.M., Hallett, M., 1994. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain 117 (4), 847–858.
27. Politi, E., Fauci, E., Santoro, A., Smeraldi, E. (2008) Daily sessions of transcranial magnetic stimulation to the left prefrontal cortex gradually reduce cocaine craving. The American Journal on Addictions, 17:345-346.
28. Rorie, A.E., Newsome, W.T. (2005) A general mechanism for decision-making in the human brain? Trends Cogn Sci 9:41–43.
29. Rossini, P.M., Rossi, S., 2007. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. Neurology 68 (7), 484–488
30. Serpelloni, G., Bricolo, F., Mozzoni, M. (a cura di) (2008) Elementi di Neuroscienze e Dipendenze (Manuale per operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze). Verona, Tipolitografia La Grafica.
31. Strafella, A.P., Paus, T., Barrett, J., Dagher, A. (2001) Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. J Neurosci, 21, RC157.
32. Sundaresan, K., Ziemann, U., Stanley, J., Boutros, N. (2007) Cortical inhibition and excitation in abstinent cocaine-dependent patients: a transcranial magnetic stimulation study. Neuroreport.18(3):289-92.
33. Vanderschuren, L.J.M.J., Kalivas, P.W., 2000. Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. Psychopharmacology 151 (2), 99–120.
34. Wolf, M.E., Sun, X., Mangiavacchi, S., Chao, S.Z., 2004. Psychomotor stimulants and neuronal plasticity. Neuropharmacology 47 (Supplement 1), 61–79.

35. Ziemann, U., Lonnecker, S., Paulus, W., 1995. Inhibition of human motor cortex by ethanol A transcranial magnetic stimulation study. Brain 118 (6), 1437–1446.
36. Ziemann, U., 2004. TMS induced plasticity in human cortex. Rev. Neurosci. 15 (4), 253–266.
37. Zangen, A., Hyodo, K., 2002. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. Neuroreport 13 (18), 2401–2405.

Neuroetica

La ricerca delle neuroscienze sulle dipendenze: un prospetto per una futura analisi etica e politica

Wayne Hall [1]
Lucy Carter [1]
Katherine I. Morley [1]

[1] Office of Public Policy and Ethics, Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, St. Lucia Qld, 4072, Brisbane, Australia

Le crescenti evidenze secondo cui numerosi fenomeni additivi hanno una base genetica e neurobiologica promettono un miglioramento delle risposte della società alla dipendenza, cosa che solleva importanti questioni etiche e di politica sociale. Uno dei maggiori potenziali effetti benefici di tale ricerca è il miglioramento del trattamento della tossicodipendenza ma, al fine di condurre la ricerca necessaria per realizzare questa promessa, sarà opportuno rivolgere i dubbi etici sollevati sulla capacità delle persone dipendenti di dare consenso libero e informato a partecipare agli studi che prevedono la somministrazione di sostanze stupefacenti. La ricerca delle neuroscienze sulle dipendenza promette di trasformare il lungo dibattito tra la morale ed il modello medico della dipendenza fornendo una spiegazione causale dettagliata in termini di processi cerebrali. Dobbiamo evitare che modelli causali della dipendenza vengano fraintesi come modelli di politiche sociali per gli sprovveduti, dobbiamo evitare cioè di identificare la minoranza della comunità che è geneticamente e biologicamente vulnerabile alla dipendenza e quindi può trascurare le opzioni di politica sociale per ridurre la dipendenza, tra cui le politiche di controllo della droga. I rendiconti causali della dipendenza forniti dalle neuroscienze e dalla ricerca genetica potrebbero inoltre essere visti come giustificativi dell'uso di farmacoterapie e vaccini contro la droga sotto coercizione legale. I neuroscienziati devono inoltre, anticipare le questioni etiche che possono subentrare se le conoscenze che essi producono trasmettono interventi che accrescono le capacità cognitive e altre facoltà umane. I progressi nell'imaging del cervello che ci consente di identificare i soggetti dipendenti o di predire il rischio futuro di dipendenza solleverà preoccupazioni sulla possibile invasione della privacy, sull'uso dei dati di neuroimaging da parte di terzi, sui poteri dei giudici nel costringere gli imputati a sottoporsi a tali test, e sulla protezione del consumatore da una eccessiva interpretazione dei risultati del test. Dato il forte interesse pubblico e dei media verso i risultati della loro ricerca, i neuroscienziati e i genetisti hanno un obbligo morale, e un interesse professionale, a minimizzare i comuni malintesi del loro lavoro presenti nei media che potrebbero tornare a loro danno.

Titolo originale:
"Neuroscience research on the addictions: a prospectus for future ethical and policy analysis" - Addictive Behaviours 29 (2004) 1481-1495.

Traduzione a cura di:
Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

INTRODUZIONE

La dipendenza da alcol, tabacco e droghe illegali costituisce un problema tra gli adulti in numerose società sviluppate. Negli Stati Uniti (Anthony & Helzer, 1991; Helzer, Burnam, & McEvoy, 1991; Kessler et al., 1994) e in Australia (Andrews, Henderson, & Hall, 2001) in qualsiasi anno circa il 25% degli adulti hanno una dipendenza da tabacco, il 7% da alcol, e il 2% da sostanze illecite. La dipendenza da tabacco contribuisce in maniera sostanziale

al peso globale della malattia attraverso l'aumento di morti premature e gli anni di vita vissuti con disabilità (Ezzati, Lopez, Rodgers, Vander Hoorn, & Murray, 2002; Murray & Lopez, 1996). La dipendenza da alcol e da altre sostanze è causa di grosse sofferenze alle persone affette e il loro comportamento ha negative ripercussioni sulle loro famiglie e sulla comunità attraverso incidenti motociclistici, violenza, aggressioni e crimini, e scarso rendimento lavorativo e di accadimento (Collins & Lapsey, 2002; National Academy of Science, 1996).

Le neuroscienze e la ricerca genetica promettono di migliorare la nostra capacità di comprensione della dipendenza da nicotina, alcol, ed altre droghe e perciò aumenta la nostra capacità di curare le persone che ne sono affette e possibilmente la nostra capacità di prevenire i disturbi additivi (Adler, 1995; Cami & Farre, 2003; Independent Working Group on Brain and Mind Disorders, 2003; Leshner, 1997; National Academy of Science, 1996). Ci sono buone evidenze scientifiche derivanti da studi sui gemelli e sui figli adottivi, per esempio, che essite un notevole contributo genetico alla vulnerabilità alla dipendenza all'alcol, alla nicotina e ad altre droghe (Ball & Collier, 2002; Hall, Madden, & Lynskey, 2002; True et al., 1999). Ci sono anche promettenti geni candidati che potrebbero spiegare questa vulnerabilità (Ball & Collier, 2002; Tendale, 2003), sebbene fino ad ora pochi di questi sono stati replicati in modo coerente e numerose associazioni siano modeste (Tendale, 2003).

La ricerca delle neuroscienze sulle dipendenze indica che aumentano le probabilità che la base della vulnerabilità genetica alla dipendenza rifletta le variazioni nel metabolismo delle droghe della dipendenza e nella funzione dei neurotrasmettitori nelle regioni cerebrali chiave in cui le droghe psicoattive agiscono (Cami & Farre, 2003; Leshner, 1997; National Academy of Science, 1996). L'uso cronico di droghe psicoattive produce cambiamenti duraturi nei sistemi cerebrali che potrebbero essere alla base degli effetti di ricompensa delle droghe, dello sviluppo della tolleranza e dell'esperienza dei sintomi dell'astinenza, e dell'elevato livello di ricaduta all'uso di droga dopo l'astinenza (Adler, 1995). La ricerca delle neuroscienza sta cominciando a fornire una comprensione dettagliata dei processi cerebrali coinvolti in numerosi fenomeni additivi e di conseguenza promette più efficaci terapie farmacologiche per la dipendenza mirata a questi processi (Adler, 1995; Maldonado, 2003).

La promessa della ricerca delle neuroscienze e della genetica di una comprensione della dipendenza solleva anche numerose questioni etiche e sociali (Independent Working on Brain and Mind Disorders, 2003; Safire, 2002): 1) le questioni etiche derivanti dal portare avanti la ricerca delle neuroscienze e della genetica sulle dipendenze; 2) le ampie implicazioni sociali ed etiche relative agli usi potenziali delle neuroscienze e della conoscenza genetica (ad es, per scopi terapeutici, preventivi e di avanzamento) e il loro impatto sulla comprensione pubblica e sulle politiche verso la dipendenza (Roskies, 2002). In questo articolo, vengono descritti gli aspetti etici e sociali che richiederanno un'analisi più sistematica e dettagliata da parte dei ricercatori delle neuroscienze, di coloro che si occupano degli aspetti etici, degli amministratori e della comunità in generale.

QUESTIONI ETICHE DELLA RICERCA NEUROSCIENTIFICA UMANA SULLE DIPENDENZE

Gli esperimenti nella neuroscienza umana coinvolgono spesso studi di laboratorio degli effetti dell'esposizione cronica alla droga sulla attuale funzione cerebrale o gli effetti acuti dell'esposizione alle droghe, degli analoghi delle droghe o degli stimoli correlati alla droga (ad es. l'attrezzatura per iniettarsi) sul comportamento e sulla funzione cerebrale (Adler, 1995). Tali studi utilizzano sempre più le tecnologie di imaging cerebrale (quali la PET, la SPECT, e la fMRI) (Fu & McGuire, 1999; Gilman, 1998) per studiare gli effetti acuti delle droghe e le conseguenze neurobiologiche dell'uso cronico di droga (ad, Kling et al., 2000; Martin Soech et al., 2001; Sell et al., 1999).

Dagli esperimenti di Nuremberg e dei ricercatori medici tedeschi successivi alla II Guerra Mondiale, si è sviluppato un consenso internazionale sul fatto che la ricerca biomedica sugli umani (Brody, 1998; Jonsen, 1998) richiede una revisione etica indipendente dei rischi e dei benefici della ricerca proposta con il consenso libero e informato dei partecipanti alla ricerca, e la protezione della privacy e della riservatezza delle informazioni (Brody, 1998). La ricerca che coinvolge persone che presentano disabilità dal punto di vista cognitivo e fisico richiede una particolare considerazione etica (Brody, 1998) poiché tali "persone vulnerabili" potrebbero non essere in grado di dare il consenso informato. Potrebbero cioè, 1) non essere in grado di comprendere la logica che sta dietro ad un consenso informato, 2) comprendere esattamente che cosa viene loro richiesto e perché, e 3) dare il loro consenso libero ed informato per partecipare allo studio (National Bioethics Advisory Commission, 1999).

La preoccupazione relativa alla ricerca sulle persone vulnerabili è stata più pronunciata negli studi sperimentali e clinici di persone con schizofrenia (Roberts & Roberts, 1999; Shampoo, 1998). Critiche di tali studi (ad es. Hall, 1999) hanno richiesto standard rigidi per ottenere il consenso informato di persone con deficit cognitivi, inclusa una revisione indipendente da parte dell'Institutional Review Boards i cui membri includono pazienti o legali di pazienti (Hall, 1999). Alcuni ricercatori hanno considerato questo tipo di protezioni ingombranti, eccessivamente paternalistico e l'hanno accusato di negare al malato mentale il diritto di prendere decisioni per conto loro (Carpenter, Schooler, & Kane, 1997). Essi sostengono che queste restrizioni impedi-

scono che vengano realizzate ricerche importanti sulle cause e sui trattamenti di questi disturbi (Roberts & Roberts, 1999).

Le persone tossicodipendenti sono individui vulnerabili?

Fino a poco tempo fa, l'opinione dei ricercatori delle dipendenze era che le persone tossicodipendenti sono in grado di dare il loro consenso libero ed informato per partecipare a studi di ricerca e ad esperimenti clinici a patto che non siano intossicati o non soffrano di sintomi astinenziali acuti nel momento in cui danno il loro consenso (cioè Adler, 1995; Gorelick, Pickens, & Benkovsky, 1999). È stato raccomandato che venga valutata la gravità dei sintomi astinenziali nel selezionare i potenziali partecipanti alla ricerca e prima di ottenere il consenso a partecipare ad uno studio (Adler, 1995; Gorelick et al. 1999). Questa opinione è stata recentemente contestata da Charland (2002) e Cohen (2002). Questi autori hanno preso la definizione delle caratteristiche della dipendenza da droga del DSM-IV – specialmente la perdita di controllo sull'uso di sostanze – per indicare che le persone che sono tossicodipendenti mancano della capacità di dare il consenso libero ed informato nella partecipazione a studi nei quali è potrebbe essere prevista la somministrazione della sostanza stupefacente da cui sono dipendenti.

Cohen (2002) sostiene che "la natura e la patologia della dipendenza da sostanze stupefacenti non curata rende la condizione incompatibile con un consenso logico, privo di costrizione interna e informato da parte di quei soggetti che desiderano volontariamente ricevere sostanze stupefacenti in un contesto di ricerca non terapeutico (p 74). Questo "potrebbe non otteneme più", egli sostiene, dopo che i soggetti si sono sottoposti al trattamento. Secondo Cohen, non è soltanto etico dare sostanze stupefacenti in studi sperimentali a soggetti astinenti e possibilmente a quelli che sono in trattamento. Anche se la ricerca indica che le persone tossicodipendenti e alcoldipendenti che partecipano alla ricerca sono aiutate piuttosto che danneggiate (per es. Dolinsky & Babor, 1997; Gorelick et al.,1999), anticipiamo che i comitati etici non approveranno studi che somministrino sostanze stupefacenti a tossicodipendenti astinenti. Se i comitati per la revisione etica accettano l'osservazione di Cohen, il risultato potrebbe essere che nessuna ricerca sperimentale verrà intrapresa in persone tossicodipendenti che ricevono la sostanza da cui dipendono.

Charland (2002) ha obiettato che gli individui dipendenti da eroina sono incapaci di dare consenso libero ed informato a partecipare a esperimenti che prevedono la somministrazione di eroina. I tossicodipendenti da eroina, egli sostiene sulla base della testimonianza di uno che in precedenza era stato eroinomane, sono incapaci di dire "no" all'offerta gratuita di eroina a causa della loro dipendenza. Soggetti eroinomani non trattati a cui era stata offerta la droga di loro dipendenza sono "soggetti vulnerabili" che non possono fungere da soggetti sperimentali in tali studi, o che possono soltanto farlo se viene dato il consenso per loro da parte di altri. Se accettate, queste opinioni sarebbero in grado di impedire ai tossicodipendenti di partecipare alla ricerca clinica alla quale partecipano per essere beneficiati.

Aspetti etici nella ricerca genetica sui disturbi additivi

Le questioni etiche e di politica sociale sollevate dalla ricerca genetica per identificare tratti ereditabili richiede una particolare attenzione per le seguenti ragioni: 1) la natura predittiva delle informazioni genetiche ha la capacità potenziale di influenzare in modo negativo la vita delle persone; 2) le informazioni genetiche hanno delle implicazioni non tanto per gli individui ma anche per le famiglie; 3) le informazioni genetiche possono potenzialmente essere utilizzate per stigmatizzare e vittimizzare (Australian Law Reform Commission, National Health and Medical Research Council, and Australian Health Ethics Committee, 2003). Questi temi sono particolarmente pertinenti quando si fa ricerca su problemi di salute stigmatizzanti quali i disturbi additivi.

Gli studi genetici dei disturbi psichiatrici presentano diverse sfide etiche. Le sfide fronteggiate durante il processo di accertamento comprendono la protezione della privacy e la garanzia che venga dato il consenso informato alla raccolta di informazioni (Alexander, Lerer, & Baron, 1992). Una delle numerose difficoltà affrontate dai ricercatori nell'ingaggiare potenziali partecipanti ad uno studio potenziale senza compromettere la privacy o quella degli altri membri familiari (Alexander et al. 1992). La natura predittiva delle informazioni genetiche rende questo aspetto una preoccupazione rilevante nello studio delle dipendenze e degli altri disturbi psichiatrici dove la malinformazione delle cause dei disturbi e del loro appropriato trattamento potrebbe portare ad attribuzioni ingiustificate della responsabilità e della colpa, che influenza negativamente le relazioni tra i membri della famiglia (National Health and Medical Research Council, 2000; Parker, 2002).

Gli studi genetici dei disturbi depressivi devono garantire ai soggetti che partecipano volontariamente alla ricerca che non beneficiano loro direttamente. Le persone che soffrono di disturbi bipolari possono essere in grado di prendere tale decisione ma nel momento in cui soffrono di questi disturbi potrebbero sentirsi vulnerabili e posti sotto pressione, oppure potrebbero mostrarsi apatici rispetto al fatto di essere coinvolti. È stato suggerito che le persone che soffrono di disturbi episodici non dovrebbero partecipare agli studi quando sono stabili (Nuffield Council on Bioethics, 1998; Parker, 2002).

Le informazioni genetiche individuali raccolte negli studi di ricerca non dovrebbero probabilmente essere

date di ritorno sui risultati complessivi dello studio. Questo per diverse ragioni: (1) la rilevanza delle informazioni probabilistiche è spesso incerta e questo risulta difficile da spiegare in assenza di counselling genetico di professionisti; e 2) ai partecipanti che vengono informati dei risultati del test genetico potrebbe essere richiesto di svelarli a terzi, ad es. gli assicuratori. Mettendolo come regola che le informazioni genetiche non vanno svelate ai partecipanti alla ricerca risolve il problema del counselling sulle informazioni genetiche del significato incerto e protegge i partecipanti da richieste di svelare i risultati del test genetico a terzi (Nuffield Council on Bioethics, 1998).

IMPLICAZIONI SOCIALI ED ETICHE DELLA RICERCA NEUROSCIENTIFICA SULLE DIPENDENZE

Opinioni dominanti della dipendenza

C'è stato un lungo dibattito tra il modello morale ed il modello medico della dipendenza (Gerstein & Harwood, 1990; Leshner, 1997). Un modello morale della dipendenza lo vede per lo più come comportamento volontario che consente ai tossicodipendenti di assumere sostanze stupefacenti senza assumersi la responsabilità della loro condotta (Szasz, 1997). Un modello medico della dipendenza, al contrario, riconosce che mentre numerose persone assumono sostanze senza perdere il controllo del loro uso, una minoranza sviluppa una dipendenza che richiede un trattamento se il soggetto affetto deve mantenere l'astinenza (Leshner, 1997). Le neuroscienze migliorano i vecchi modelli medici della dipendenza promettendo di fornire una spiegazione causale della dipendenza in termini di cambiamenti dettagliati nei processi cerebrali (Mauron, 2003). Una tesi influente è che quella dipendenza sia una "malattia del cervello" che risulta dal movimento di un commutatore metaforico del cervello che ha luogo come risultato di un abuso cronico della sostanza (Leshner, 1997). Questa prospettiva mina la semplice opinione che la dipendenza sia interamente una questione di scelta individuale e quindi che sia meglio che i tossicodipendenti vengano puniti e messi in carcere.

Un modello neurochimico della dipendenza comporta diversi vantaggi ancora non realizzati rispetto ai modelli morali della dipendenza. Rende possibile una risposta più umana, meno punitiva alla dipendenza sollevando la prospettiva di finanziamenti aggiuntivi per il trattamento della dipendenza, riducendo il bisogno di incarcerazioni come trattamento di prima linea della dipendenza e riducendo la stigmatizzazione di coloro che sono dipendenti da droghe. È per queste ragioni una visione che piace ad alcune persone tossicodipendenti e ad alcune delle loro famiglie. Una "malattia" che può essere "vista" nello splendore multicolore di uno scanner con la PET avvalora molto di più una convinzione rispetto alle autogiustificazioni di individui che asseriscono di essere incapaci ricontrollare il loro uso di sostanze.

I modelli medici della dipendenza potrebbero comunque, essere interpretati come poitiche sociali a favore degli sprovveduti. Per esempio, l'idea che la dipendenza sia una patologia categoriale si presta ad una semplificazione deduttiva nel caso dell'alcol, vale a dire che se noi identifichiamo la minoranza di persone geneticamente vulnerabili alla dipendenza alcolica, allora il resto della popolazione può far uso di alcol senza essere punita (Hall & Cannibale, 1996). Questa visione ignora gli effetti avversi sulla salute pubblica dell'intossicazione da alcol, la natura dimensionale dei sintomi della dipendenza, e l'evidenza scientifica che geni multipli siano coinvolti nella predisposizione all'alcol e alla dipendenza alcolica. Può possibilmente portare le persone tossicodipendenti a declinare ogni reposnsabilità per i loro comportamenti (Nelkin & Lindee, 1996).

La sfida dei ricercatori delle neuroscienze sulle dipendenza è quella di attribuire alla biologia il suo valore senza dipingere i tossicodipendenti come automi guidati dallo stato dei recettori cerebrali (Valenstein, 1998). La dipendenza deve essere vista, in parte, come risultato delle scelte che non sempre vengono fatte in maniera saggia da giovani che agiscono con una prospettiva a breve termine, un senso di invulnerabilità personale e di scetticismo rispetto ai consigli dei più vecchi sui rischi dell'uso di sostanze. La perdita di controllo sull'uso di droghe è anche materia di laurea, con la maggior parte dei tossicodipendenti che mantengono qualche capacità di ridurre il loro utilizzo di droga o diventano astinenti. I trattamenti farmacologici dell'uso di sostanze vanno visti come protesi di una mancanza di volontà, un tipo di auto-cura ulissiana contro la tentazione un, piuttosto che un trattamento della dipendenza *sine qua non*. Il trattamento farmacologico deve essere visto come un inizio del processo di guarigione e reintegrazione della persona tossicodipendente nella comunità. Dobbiamo ancora occuparci di un'ampia gamma di politiche sociali per cercare di prevenire l'uso di droghe da parte dei giovani (Spooner & Hall, 2002).

Trattamento coercitivo della dipendenza

Il beneficio più probabile delle neuroscienze e della ricerca genetica sulla dipendenza è un miglioramento dei trattamenti per le persone tossicodipendenti. Questo potrebbe accadere in diversi modi. Innanzitutto, una migliore comprensione delle basi genetiche e neuroscientifiche della tossicodipendenza potrebbe portare a farmaci più efficaci per aiutare il soggetto ad interrompere l'uso di sostanze (Leshner, 1997; National Academy of Science, 1996; Walton, Johnstone, Munafo, Neville, & Griffiths, 2001). Tra questi farmaci che agiscano sulle principali vie di ricompensa neuronali o che influenzino il metabolismo della droga. Tali sostanze potrebbero

avere meno effetti collaterali rispetto a quelli esistenti. Secondariamente, la genotipizzazione potrebbe adattarsi ai pazienti in modo migliore rispetto agli attuali trattamenti farmacologici esistenti per la dipendenza, quali il bupropione e il sostituto della nicotina nel caso del fumo (Munafo, Johnstone, Murphy, & Walton, 2001; Walton et al., 2001).

C'è una possibilità meno benvenuta che potrebbe derivare dallo sviluppo di trattamenti farmacologici e immunologici più efficaci per la dipendenza. Se i tossicodipendenti vengono visti come persone sofferenti di un disturbo cerebrale questo li defrauda della loro autonomia e pregiudica la loro capacità di dare il consenso al trattamento, allora, alcuni potranno obiettare, dovremmo trattarli sotto coercizione legale. Questo potrebbe in linea di massima essere "per il loro bene", anche se in pratica il trattamento forzato è stato spesso richiesto per i tossicodipendenti che commettono atti criminali.

Il caso del trattamento coercitivo

Il trattamento legalmente coercitivo per le persone accusate di un reato in cui è coinvolta la tossicodipendenza è in genere data come alternativa all'incarcerazione sotto la minaccia dell'incarcerazione se la persona non segue il trattamento (Hall, 1997; Spooner, Hall, & Mattick, 2001). Una delle principali giustificazioni è che trattare la tossicodipendenza di chi ha commesso un reato riduce la probabilità che essi commettano ulteriori reati (Gerstein & Harwood, 1990; Inciardi & Mc Bride, 1991). L'avvento dell'HIV/AIDS ha fornito un ulteriore motivo di discussione per trattare piuttosto che incarcerare i rei tossicodipendenti (Dolan, Wodak, Hall, Gaughwin, & Rae, 1996). Gli argomenti correzionali e di pubblica sanità per il trattamento della tossicodipendenza sotto coercizione vengono rinforzati dall'aspetto economico secondo cui risulta meno costoso trattare i rei tossicodipendenti della comunità piuttosto che l'imprigionamento (Gerstein & Harwood, 1990).

Questioni etiche nel trattamento coercitivo

Alcuni autori rifiutano qualsiasi tipo di trattamento sotto coercizione per qualsiasi forma di tossicodipendenza. Szasz (1997), per esempio, nega l'esistenza della tossicodipendenza, sostenendo che qualsiasi uso di sostanza è volontario. Secondo lui, la legge non proibisce agli adulti di usare qualsiasi droga e chiunque commetta un azione criminale e sia tossicodipendente dovrebbe essere punito, senza scusanti per la tossicodipendenza. Le conseguenze punitive del libertarianesimo eroico di Szasz riscuote maggiore supporto pubblico rispetto alla legalizzazione dell'uso di droghe illegali.

Altri, come Newmann (1974) accettano che la dipendenza esista ma oppongono il trattamento obbligatorio della tossicodipendenza asserendo che non funziona. Se il trattamento coercitivo fosse inefficace (come sostiene Newman), allora non ci sarebbe alcuna giustificazione etica per elargirlo. Di certo, anche se il trattamento coercitivo è efficace, non ne consegue che esso dovrebbe essere fornito. La comunità, per esempio, attribuisce un valore maggiore alla punizione di chi commette reati (Hall, 1997).

Una visione unanime del trattamento per la tossicodipendenza coercitivo preparato per l'Organizzazione Mondiale della Sanità (Porter, Arif, & Currann, 1986) concludeva che tale trattamento è legalmente ed eticamente giustificato soltanto se (1) i diritti degli individui vengono protetti attraverso il "giusto processo" (in accordo con i principi dei diritti umani), 2) se viene fornito un trattamento efficace ed umano. In assenza di giusto processo, il trattamento coercitivo dovrebbe potrebbe diventare di fatto imprigionamento senza supervisione giudiziaria. In assenza di trattamento umano ed efficace, il trattamento coercitivo potrebbe diventare un esercizio di riduzione dei costi per ridurre l'affollamento delle prigioni.

I benefici incerti del trattamento coercitivo hanno portato alcuni sostenitori a obiettare che a chi commette reato dovrebbero essere consentite "due scelte forzate" (Fox, 1992). La prima scelta forzata sarebbe se partecipano al trattamento per la tossicodipendenza o no. Se rifiutano di essere trattati, dovrebbero essere gestiti dal sistema giudiziario criminale allo stesso modo di qualsiasi altra persona accusata dello stesso reato. La seconda scelta forzata verrebbe data a coloro che hanno acconsentito a partecipare al trattamento per la tossicodipendenza: questa sarebbe una scelta del tipo di trattamento che hanno ricevuto. Esistono alcuni supporti empirici a queste raccomandazioni nel senso che ci sono evidenze scientifiche migliori dell'efficacia del trattamento coercitivo che richiede un "interesse volontario" da parte di chi commette un reato (Gerstein & Harwood, 1990).

Se i trattamenti farmacologici vengono usati sotto coercizione legale, la loro sicurezza, efficacia e il loro vantaggio economico verrebbe rigorosamente valutato (National Research Council, 2001). Abbiamo inoltre, la necessità di garantire che il processo venga osservato e che venga fornito un trattamento efficace ed umano alla persona tossicodipendente che commette un reato.

Prevenire la dipendenza

Le politiche di controllo della tossicodipendenza mirano a prevenire la dipendenza attraverso la riduzione della disponibilità di droghe. Questo può essere realizzato sia bandendo il loro uso (nel caso di cannabis e cocaina) oppure imponendo tasse elevate (ad es. su alcol e tabacco) e limitando l'accesso ai minori (World Health Organization, 1988). Queste politiche influenzano l'intera comunità, non soltanto quelli che sono tossicodipendenti o a rischio ridiventare tossicodipendenti. Si potrebbe obiet-

tare che per motivi di efficacia e di equità che le misure di controllo della droga dovrebbero essere focalizzate su quelle a maggior rischio di diventare tossicodipendente in virtù del loro rischio genetico. In altri contesti medici, questo è stato chiamato "test predittivo genetico" (Evans, Skryznia, & Burke, 2001). Ci sono diversi problemi con questa proposta.

Prima di tutto, il test predittivo è più difendibile quando facciamo una selezione dei disturbi nei quali un unico gene conferisce un elevato rischio di svilupparsi in un disturbo serio per il quale esistono interventi sicuri ed efficaci (Holtzman & Marteau, 2000). Quando geni multipli predispongono a disturbi comuni, ci sono geni attraverso interazioni ambientali, con il risultato che una persona con questi geni ha un rischio maggiore di sviluppare il disturbo ma la probabilità che ciò accada è spesso ancora piuttosto esigua (Evans et al. 2001). In generale, più geni sono coinvolti nella predisposizione alla malattia, meno utili sono le informazioni sul loro genotipo alla maggior parte degli individui (Hall et al., 2002).

Secondariamente, data la bassa prevalenza di combinazioni ad alto rischio di predisposizione dei geni, un numero di individui molto ingente dovrebbe essere sottoposta a screening per identificare quelli con questi geni. Questo potrebbe risultare costoso e difficile da giustificare per motivi di sanità pubblica (Vineis, Schulte, & McMichael, 2001).

Terzo, lo screening è giustificabile soltanto se c'è un effettivo intervento per prevenire il disturbo in coloro che hanno una predisposizione genetica (Evans et al., 2001). Non esistono tali interventi. Lo sviluppo di un vaccino per la tossicodipendenza efficace fornirebbe maggiore incentivi per lo screening ma solleverebbe anche altre questioni etiche (ad es. riguardo il diritto dei genitori di vaccinare i loro bambini). Solleverebbe anche serie questioni di politica pubblica, ad es. sarebbe più pratico effettuare uno screening e una vaccinazione o semplicemente avere un vaccino per la droga universale? Chi pagherebbe i costi di ciascun tipo di programma? Quante probabilità ci sono che un programma simile venga finanziato pubblicamente in opposizione con i produttori di tabacco?

Quarto, c'è una possibilità che il test genetico predittivo possa avere effetti perversi enon intenzionali (Holtzman & Marteau, 2000; Marteau & Croyle, 1998). Per esmpio, che effetti avrebbe il test per gli adolescenti per verificare la predisposizione alla dipendenza da droga sulla loro disponibilità a provare le sostanze? Quali effetti avrebbe sulla assicurazione sulla salute e sul stigmatizzazione di quelli che sono a rischio?

Neuroscienze e progresso

Il miglioramento è l'uso di interventi medici, quali le droghe e le protesi, per accrescere il rendimento umano o le capacità (Parens, 1998, 2002) rendendo le persone "migliori di bene" (Kramer, 1993). Alcuni critici obiettano che i trattamenti farmacologici esistenti sono già utilizzati in questo modo. Fukuyama (2002), per esempio, sostiene che gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), che vengono utilizzati per curare la depressione, vengono utilizzati dalle persone che non sono depresse per modulare l'umore e il cambiamento della personalità. Sostiene che la stessa cosa vale con l'uso di metilfenidato, che viene utilizzato per trattare il disturbo da deficit di attenzione e iperattività. Secondo Fukuyama ed altri (ad es. Elliott, 2003), questo farmaco viene usato per migliorare l'attenzione nei bambini e negli adulti che non hanno un disturbo diagnosticabile. Altri critici prevedono che i trattamenti futuri per i deficit cognitivi e la perdita di memoria nell'Alzheimer vengano utilizzati per accrescere la memoria e le capacità cognitive negli adulti che non hanno questi problemi in modi analoghi a quelli a quello con il quale il Viagra viene utilizzato per migliorare le performance sessuali nei maschi che non soffrono di impotenza erettile (Hall, 2003).

I critici del progresso esprimono preoccupazione che può essere classificata utilmente in due ampie categorie: la preoccupazione sui danni che possono essere sperimentati da coloro che usano le tecnologie vanzate; e le preoccupazioni rispetto agli impatti sociali avversi della promozione diffusa e dell'abbraccio della comunità delle tecnologie avanzate (Farah, 2002).

Ci sono buone ragioni per essere preoccupati per i possibili danni che le persone che utilizzano questi mezzi avanzati potrebbero incontrare. Il verificarsi comune di reazioni avverse a molte sostanze terapeutiche fornisce abbondanti evidenze empiriche di danno da interventi medici. Questi danni hanno in genere un peso maggiore rispetto al sollievo dai sintomi della malattia e dalla disabilità. La contropartita tra gli effetti collaterali e i benefici meno certi di progresso potrebbero essere meno chiari, comunque.

Si potrebbe obiettare che la dipendenza sia un danno che deriva da un tipo di progresso: l'uso di sostanze stupefacenti per migliorare l'umore e il benessere. Rappresenta una discutibile ed errata appropriazione farmacologica dei meccanismi cerebrali selezionata per evoluzione come comportamento di ricompensa necessario per la sopravvivenza degli individui, come mangiare, bere e accoppiarsi (Hall, 2002; Hill & Newlin, 2002). Alcuni generalizzano la tesi evolutiva, asserendo che tutte le conquiste raggiunte tecnologicamente nel rendimento umano prevedono necessariamente degli scambi tra le capacità umane selzionate dal nostro ambiente ancestrale. Se per esempio, ottimizziamo alcune abilità, è probabile che abbia un costo nel rendimento complessivo (Farah, 2002). Coloro che difendono il progresso ammettono che ci possano essere degli effetti collaterali ma sostengono che l'uso di tecnologie avanzate dovrebbero essere monitorate per quanto riguarda gli effetti collaterali in modo tale che i potenziali utenti possono essere

informati sui loro rischi (Caplan, 2002; Stock, 2002).

Due preoccupazioni sono state espresse relativamente alle implicazioni della società dell'uso diffuso di tecnologie avanzate. Prima fra tutte è la preoccupazione che marcate disuguaglianze sociali nel'accesso a tecnologie avanzate amplificherà le disuguaglianze sociali esistenti (Farah, 2002; Fukuyama, 2002; Parens, 2002). Coloro che difendono l'argomento del progresso secondo cui è più una critica delle gerarchie sociali esistenti d una obiezione convincente al progresso (Caplan, 2002, 2003).

Questa obiezione potrebbe essere utilizzata, per esempio, per giustificare i divieti dell'educazione privata. Potrebbe in ogni caso essere facilmente superata rendendo tutte le forme di progresso libere disponibili a tutti a basso costo, ad es., mettendo le sostanze performanti nella fornitura d'acqua o sovvenzionando pubblicamente l'uso di tecnologie avanzate, come fanno numerose società sviluppate con i trattamenti medici e con ciò che sono forme di progressi medici, quali l'IVF e la contraccezione (Parens, 2002). Una seconda preoccupazione riguardo l'impatto sociale delle tecnologie è che il loro uso diffuso solleverebbe gli standard per ciò che conta come normalità (Farah, 2002; Parens, 2002). Questo, secondo i critici, spinge ad una gara armata nell'uso di tecnologie nelle quali ciascuno verrebbe costretto ad usare tecnologie avanzate come mezzo per tenersi al passo con i Joneses" che li usano già. Tale tendenza aumenterebbe la discriminazione tra i disabili e le persone con condizioni mediche che sono diminuite per essere aumentate (Parens, 2002). La replica di questi che difendono il progresso è che le implicazioni logiche dell'argomento dei critici è che quelli che non vogliono essere progrediti dovrebbero essere in grado di impedire in maniera coercitiva coloro che lo fanno dall'essere progrediti (Caplan, 2002). Caplan (2202) obietta che questa politica non è seguita da nessuna altra parte nella società, ad es. in politiche verso l'istruzione privata, la formazione accademica o la chirurgia cosmetica.

La storia della psicofarmacologia rivela atteggiamenti incoerenti verso i progressi della psicofarmacologia (Healy, 2001). Alla fine degli anni 60, è emersa in numerose società sviluppate una "controcultura" che celebrava antipsichiatri quali R.D. Laing, che associava un entusiasmo per gli effetti della cannabis di espansione della mente e l'LSD con l'ostilità verso l'uso di droghe psicotrope per trattare la schizofrenia.

Neuroscienze, predizione e privacy

Progressi nelle tecnologie di neuroimaging sollevano la possibilità di leggere nella mente delle persone attraverso l'utilizzo di questi metodi per verificare la veridicità di ciò che i difensori o i sospettati dicono alla polizia (Farah, 202; Foster, Wolpe, & Caplan, 2003; Ross, 2003). Questa è più un'aspirazione di una realtà al momento, nonostante alcuni imprenditori sostengano che i metodi elettrofisiologici possano essere utilizzati per dire se una persona sta dicendo la verità (Foster et al., 2003). Futuri miglioramenti nelle tecniche di neuroimaging potrebbero, anche se in modo imperfetto, svelare fatti di una persona che potrebbe voler tenere per se (Ross, 2003). Farah (2002) ha evidenziato, per esempio, che una notevole minoranza di persone tossicodipendenti mostra un caratteristico modello del'ativazione della mente in risposta agli stimoli alla droga che potrebbero consentire loro di essere identificati come tossicodipendenti (Farah, 2002).

Le indagini neuroscientifiche potrebbero anche fornire informazioni che risultano essere predittive del rischio di malattia allo stesso modo dei geni per i disturbi Mendeliani come l'Huntington (Foster et al., 2003; Greely, 2002). I modelli caratteristici dell'attività cerebrale nell'infanzia e nell'adolecsenza, per esempio potrebbero predire aumentati rischi di dipendenza successivamente nella vita adulta. Questa possibilità solleva le stesse questioni etiche (ad es. la privacy e la discriminazione) che vengono sollevae dal test per gli alleli che predicono un aumento del rischio di un serio disturbo neurologico (Greely, 2002). Questi potenziali sviluppi sollevano importanti questioni etiche, in particolare se le persone dovrebbero essere obbligate a sottoporsi a tali test da parte di giudici, compagnie di assicurazione, o datori di lavoro. Simili questioni verranno sollevate con un uso potenziale da parte di assicuratori e di operatori di test di neuroimaging intrapresi nel corso di trattamenti medici. L'obiezione degli imprenditori che promuovono queste tecnologie al pubblico (ad es. test di fedeltà matrimoniale) solleva la necessità per il consumatore di proteggersi dall'eccessiva interpretazione dei risultati di test equivoco e di rivendicazioni fasulle (Caplan, 2002; Farah, 2002).

Neuroscienze e mass-media

L'interesse pubblico nelle scoperte scientifiche e l'imperativo politico per gli scienziati a giustificare i finanziamenti pubblici hanno aumentato la pressione sugli scienziati a riportare le loro scoperte scientifiche nei mass media popolari (Resnik, 1998). Questo rappresenta uno sviluppo indesiderato per numerosi scienziati che sono preoccupati che i giornalisti sensazionalizzino o involgariscano le loro ricerche o che altri scienziati meno scrupolosi utilizzino i media per far avanzare le loro carriere o per accrescere le loro probabilità di farsi finanziare (Blakemore, 2002).

Scienziati all'avanguardia hanno accettato storicamente una responsabilità sociale ad istruzione il pubblico. Nel diciannovesimo secolo Michael Faraday e Thomas Huxley hanno tenuto conferenze sulla scienza e scritto su argomenti scientifici per il pubblico in generale. Hanno accettato di avere un obbligo morale di garantire che il pubblico sia ben informato sulla scienza (Blakemore, 2002).

Dato l'interesse pubblico nella ricerca neuroscientifica, i malintesi potenziali potrebbero andare a scapito delle neuroscienze e della genetica. I neuroscienziati e i genetisti hanno una responsabilità moale di essere intraprendenti nel trattare con i mass media (Blakemore, 2002). Devono garantire che informazioni accurate vengano rilasciate ai media e che le loro pubblicazioni comprendano disconoscimenti che anticipino e correggano malintesi prevedibili delle loro scoperte. I genetisti devono essere al corrente del fatto che i giornalisti spesso operano con genetisti folk neo-mendeliani nei quali un gene della "dipendenza" significa che se uno ha il gene uno è ad elevata probabilità di diventare un dipendente mentre la sua ssenza è fortemente protettiva. Enti finanziatori e università devono incoraggiare gli scienziati a formarsi per afrontare i mass-media e di riconoscere il buon lavoro dei mass-media come attività legittima per gli scienziati da intraprendere (Blakemore, 2002).

SOMMARIO

I potenziali effetti benefici di un miglioramento della comprensione delle basi neuroscientifiche della dipendenza sono un miglioramento dei trattamenti e possibilmente la prevenzione della tossicodipendenza. Il tipo di ricerca necessaria per realizzare queste promesse porrà questioni etiche relative alla capacità delle persone tossicodipendenti di dare il proprio consenso libero e informato a partecipare a studi che prevedono la somministrazione di sostanze in grado di dare dipendenza.

La ricerca neuroscientifica sulla dipendenza potrebbe trasformare il lungo dibattito tra i modelli morale e medico della dipendenza fornendo una dettagliata spiegazione causale della dipendenza in termini di processi cerebrali. L'obiezione che la dipendenza sia una "malattia del cervello" che è il risultato di un abuso cronico di sostanze sottintende la visione morale che la dipendenza è interamente una questione di scelta individuale e quindi che i consumatori di sostanze vanno puniti e imprigionati.

I modelli medici della dipendenza potrebbero anche essere malinterpretati come politiche sociali di supporto agli sprovveduti. Potrebbe, per esempio, portare alla semplificazione deduttiva che identifichiamo la minoranza che è geneticamente e biologicamente vulnerabile alla dipendenza da alcol, poi il resto della popolazione può utilizzare l'alcol senza essere punita. Può portare anche alla preoccupazione con spiegazioni individuali di comportamento a trascurare le politiche sociali per la riduzione della dipendenza. La ricerca neuroscientifica potrebbe sollevare altre questioni. L'uso di farmacoterapie e di vaccini per la droga per trattare la dipendenza sotto coercizione legale è probabile che sia controverso, così come l'uso potenziale di droghe e protesi per accrescere il rendimento umano. Progressi nelle tecniche di neuroimaging potrebbero consentirci di "leggere il cervello" e di predire il rischio futuro di malattia. Queste possibilità sollevano preoccupazioni circa l'invasione della privacy, l'uso dei dati di neuroimaging da parte di terzi, i poteri dei giudici nel costringere i difensori a sottoporsi a tali test, e la protezione del consumatore.

I neuroscienziati hanno un obbligo morale di garantire che i mass media comprendano la scienza correttamente. Essi hanno di sicuro un interesse professionale nel minimizzare malintesi del loro lavoro nei mass-media che potrebbero danneggiare le neuroscienze e la genetica.

BIBLIOGRAFIA

1. Adler, M. W. (1995). Human subject issues in drug abuse research. College on problems of drug dependence. Drug and Alcohol Dependence, 37, 167-175.
2. Alexander, J. R., Lerer, B., & Baron, M. (1992). Ethical issues in genetic linkage studies ofpsychiatric disorders. British Journal oJ Psychiatry, 160, 98 -102.
3. Andrews, G., Henderson, S., & Hall, W. D. (2001). Prevalence, comorbidity, disability and service utilisation:
4. Overview of the Australian national mental health survey. British Journal oJ Psychiatry, 178, 145-153.
5. Anthony, J. C., & Helzer, J. (1991). Syndromes ofdrug abuse and dependence. In L. N. Robins, & D. A. Regier (Eds.), Psychiatric disorders in America (pp. 116-154). New York: Academic Presso
6. Australian Law Reform Commission, National Health and MedicaI Research Council, and Australian Health Ethics Committee, D. A. (2003). Essentially yours: The protection oJ human genetic inJormation in Australia, vol. 96. Sydney: Australian Law Reform Commission
7. Ball, D., & Collier, D. (2002). Substance misuse. In P. McGuffin, M. J. Owen, & I. I. Gottesman (Eds.), Psychiatric genetics and genomics (pp. 263-302). Oxford: Oxford University Press
8. Blakemore, C. (2002). From the "public understanding ofscience" to scientists' understanding ofthe public. In S.
9. J. Marcus (Ed.), Neuroethics: Mapping thefield (pp. 211-221). New York: Dana Press
10. Brody, B.A. (1998). The ethics ofbiomedical research: An intemational perspective. Oxford: Oxford University Presso
11. Carni, J., & Farre, M. (2003). Drug addiction. New England Journal oJ Medicine, 349, 975-986.
12. Caplan, A. (2002). No-brainer: Can we cope with the ethical ramifications ofnew knowledge ofthe human brain?
13. In S. l Marcus (Ed.), Neuroethics: Mapping the field (pp. 95-106). New York: Dana Presso Caplan, A. (2003). Is better best? Scientific American, 389 (3), 84-85.
14. Carpenter, W. T. Jr., Schooler, N. R., & Kane, J. M. (1997). The rationale and ethics ofmedication-free research in schizophrenia. Archives oJ Generai Psychiatry, 54, 401-407.
15. Charland, L. C. (2002). Cynthia's dilemma: Consenting to heroin prescription. American Journal oJ Bioethics, 2 (2),37-47.
16. Cohen, P.l (2002). Untreated addiction imposes an ethical bar to recruiting addicts for non-therapeutic studies of addictive drugs. Journal oJ Law, Medicine and Ethics, 30, 73-81.
17. W. Hall et al. / Addictive Behaviors 29 (2004) 1481-1495 1493
18. Collins, D. J., & Lapsley, H. M. (2002). Counting the cost: Estimates oJthe social costs oJ drug abuse in Australia in 1998-9 vo/. 49. Canberra: Commonwealth Department of Health and Ageing.
19. Dolan, K., Wodak, A, Hall, w., Gaughwin, M., & Rae, F. (1996). HIV risk behaviour of IDUs before, during and after imprisonment in New South Wales. Addiction Research, 4,151-160.
20. Dolinsky, Z., & Babor, T. F. (1997). Ethical, scientific and clinical issues in ethanol administration research involving alcoholics as human subjects. Addiction, 92, 1087-1097.
21. Elliott, C. (2003). Better than well: American medicine meets the American dream. New York: W.W. Norton. Evans, l P., Skrzynia, C., & Burke, W. (2001). The complexities ofpredictive genetic testing. BMJ, 322, 10521056.
22. Ezzati, M., Lopez, A D., Rodgers, A, Vander Hoom, S., & Murray, C. l L. (2002). Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet, 360, 1347-1360.
23. Farah, M. J. (2002). Emerging ethical issues in neuroscience. Nature Neuroscience, 5,1123-1129.
24. Foster, K. R., Wolpe, P. R., & Caplan, A. L. (2003). Bioethics and the brain. IEEE Spectrum, 40 (3), 34-39. Fox, R. G. (1992). The compulsion of voluntary treatment in sentencing. Criminal Law Journal, 16, 37-54. Fu, C. H., & McGuire, P. K. (1999). Functional neuroimaging in psychiatry. Phi/osophical Transactions of the Royal Society oJ London. Series B, Biological Sciences, 354, 1359-1370.
25. Fukuyama, F. (2002). Our posthuman future: Consequences of the biotechnology revolution. New York: Farrar Straus and Giroux.
26. Gerstein, D. R., & Harwood, H.l (1990). Treating drug problems volume 1: A study oJ effectiveness and financing oJ public and private drug treatment systems. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy Press
27. Gilman, S. (1998). Imaging the brain. First of two parts. New England Journal of Medicine, 338, 812-820. Gorelick, D., Pickens, R. W., & Benkovsky, F. O. (1999). Clinical research in substance abuse: Human subjects issues. In H. A Pincus, J. A Lieberman, & S. Ferris (Eds.), Ethics in psychiatric research: A resource manual for human subjects protection (pp. 177-218). Washington, DC: American Psychiatric Association.
28. Greely, H. T. (2002). Neuroethics and ELSI: Some comparisons and considerations. In S.l Marcus (Ed.), Neuroethics: Mapping the field (pp. 83-91). New York: Dana Presso
29. Hall, L. L. (1999). Medication discontinuation and symptom provocation in research: A consumer and family perspective. Biological Psychiatry, 46, IO 17 -1020.
30. Hall, S. S. (2003). The quest for a smart pill. Scientific American, 289 (3), 36-45.
31. Hall, W. D. (1997). The role of legal coercion in the treatment of offenders with alcohol and heroin problems.
32. Australian and New Zealand Journal oJ Criminology, 30, 103-120.
33. Hall, W. D. (2002). Taking Darwin seriously: More than telling just so stories. Addiction, 97, 472-473.
34. Hall, W. D., Madden, P., & Lynskey, M. (2002). The genetics of tobacco use: Methods, findings and policy implications. Tobacco Control, Il,119-124.
35. Hall, W. D., & Sannibale, C. (1996). Are there two types of alcoholism? Lancet, 348, 1258.
36. Healy, D. (200 l). The psychopharmacologists 111: Interviews by David Healy. London: Edward Amold Publishers. Helzer, l E., Bumam, A, & McEvoy, L. T. (1991). Alcohol abuse and dependence. In L. N. Robins, & D.A
37. Regier (Eds.), Psychiatric disorders in America: The epidemiologic catchment area study (pp. 81-115). New York: Free Press
38. Hill, E. M., & Newlin, D. B. (2002). Evolutionary approaches to addiction: Introduction. Addiction, 97, 375-379. Holtzman, N. A, & Marteau, T. M. (2000). Will genetics revolutionize medicine? New England Journal oJ Medicine, 343,141-144.
39. Inciardi, J. A., & McBride, D. C. (1991). Treatment alternatives to street crime: History, experiences and issues. Rockville, MD: National Institute of Drug Abuse.

40. Independent Working Group on Brain and Mind Disorders, D. C. (2003). Brain and mind disorders: Impact oJthe neurosciences. Canberra: Prime Minister's Science, Engineering and Innovation Council. Jonsen, A R. (1998). The birth oJ bioethics. Oxford: Oxford University Presso
41. Kessler, R. c., McGonagle, K. A, Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittshen, H. U., & Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the national comorbidity survey. Archives oJ Generai Psychiatry, 51, 8-19. 1494 W. Hall et al. / Addictive Behaviors 29 (2004) 1481-1495
42. Kling, M. A., Carson, R. E., Borg, L., Zametkin, A, Matochik, 1. A, Schluger, J., Herscovitch, P., Rice, K. c., Ho, A, Eckleman, W. C., & Kreek, M. J. (2000). Opioid receptor imaging with positron emission tomography and [(18)F] cyclofoxy in long-term, methadone-treated former heroin addicts. Journal oJ Pharmacology and Experimental Therapeutics, 295, 1070-1076.
43. Kramer, P. (1993). Listening to Prozac. New York: Penguin.
44. Leshner, A I. (1997). Addiction is a brain disease, and it matters. Science, 278, 45-47. Maldonado, R. (2003). The neurobiology of addiction. Journal oJ Neural Transmission, 66, 1-14.
45. Marteau, T. M., & Croyle, R. T. (1998). The new genetics. Psychological responses to genetic testing. BMJ, 316, 693-696.
46. Martin-Soelch, C., Leenders, K. L., Chevalley, A F., Missimer, J., Kunig, G., Magyar, S., Mino, A, & Schultz, W. (2001). Reward mechanisms in the brain and their role in dependence: Evidence from neurophysiological and neuroimaging studies. Brain Research: Brain Research Reviews, 36, 139-149.
47. Mauron, A (2003). Renovating the house of being: genomes, souls, and selves. Annals of the New York Academy of Sciences, 1001, 240-252.
48. Munafo, M., Johnstone, E., Murphy, M., & Walton, R. (2001). New directions in the genetic mechanisms underlying nicotine addiction. Addiction Biology, 6, 109 -117.
49. Murray, C. 1. L., & Lopez, A D. (1996). Evidence-based health policy: Lessons from the Global Burden of Disease Study. Science, 274, 740-743.
50. National Academy of Science, A. D. (1996). Pathways of addiction: Opportunities in drug abuse research. Washington, DC: National Academy Press
51. National Bioethics Advisory Commission, A D. (1999). Research involving persons with mental disorders that may affect decision making capacity. Rockville, MD: National Bioethics Advisory Commission
52. National Health and Medical Research Council, A D. (2000). Ethical aspects of human genetic testing: An information paper of Canberra: Author.
53. National Research Council, AD. (2001). In Jorming America s policy on i/legal drugs: What we don't know keeps hurting uso Washington, DC: National Academy Press
54. Nelkin, D., & Lindee, M. S. (1996). "Genes made me do it": The appeal of biological explanations. Politics and the Life Sciences, 15, 95 - 97.
55. Newman, R. G. (1974). Involuntary treatrnent of drug addiction. In P. G. Bourne (Ed.), Addiction (pp. 113-126). New York: Academic Press
56. Nuffield Council on Bioethics, P. G. (1998). Mental disorders and genetics: The ethical context. London: Author. Parens, E. (1998). Is better always good? The enhancement project. In E. Parens (Ed.), Enhancing human traits:
57. Ethical and social implications (pp. 1-28). Washington, DC: Georgetown University Press
58. Parens, E. (2002). How far will the treatment/enhancement distinction get us as we grapple with new ways to shape ourselves? In S. J. Marcus (Ed.), Neuroethics: Mapping the field (pp. 152-158). New York: Dana Press
59. Parker, L. S. (2002). Ethical issues in bipolar disorders pedigree research: Privacy concerns, informed consent, and grounds for waiver. Bipolar Disorders, 4, 1-16.
60. Porter, L., Arif, A, & Curran, W. J. (1986). The law and the treatment of drug and alcohol dependent persons: A comparative study oJ existing legislation. Geneva: World Health Organization.
61. Resnik, D. B. (1998). The ethics oJ science: An introduction. London: Routledge.
62. Roberts, L. W., & Roberts, B. (1999). Psychiatric research ethics: An overview of evolving guidelines and current ethical dilemmas in the study ofmental illness. Biological Psychiatry, 46, 1025-1038.
63. Roskies, A (2002). Neuroethics for the new millennium. Neuron, 35, 21-23. Ross, P. (2003). Mind readers. Scientific American, 289 (3), 54-57.
64. Safire, W. (2002). Visions for a new field of "neuroethics". In S. J. Marcus (Ed.), Neuroethics: Mapping the field (pp. 3-9). New York: Dana Presso
65. Sell, L. A, Morris, J., Beam, J., Frackowiak, R. S., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (1999). Activation ofreward circuitry in human opiate addicts. European Journal oJNeuroscience, Il,1042-1048.
66. Shamoo, AE. (1998). Ethics in neurobiological research with human subjects: The Baltimore ConJerence on Ethics. Amsterdam: Gordon and Breach. W. Hall et al. / Addictive Behaviors 29 (2004) 1481-1495 1495
67. Spooner, C., & Hall, W. D. (2002). Preventing drug misuse by young people: We need to do more than 'just say no'. Addiction, 97, 478-481.
68. Spooner, C., Hall, W. D., & Mattick, R. P. (2001). An overview of diversion strategies for Australian drug-related offenders. Drug and Alcohol Review, 20, 281-294.
69. Stock, G. (2002). Redesigning humans: Choosing our children s genes. London: Profile Books.
70. Szasz, T. (1997). Ceremonial chemistry: The ritual persecution oJ drugs, addicts and pushers. (Revised ed.). Holmes Beach, FL: Learning Publications.
71. True, W. R, Xian, H., Scherrer, l F., Madden, P. A., Bucholz, K.K., Heath, A. C., Eisen, S. A., Lyons, M. l, Goldberg, J., & Tsuang, M. (1999). Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in meno Archives oJGeneral Psychiatry, 56, 655-661.
72. Tyndale, R.F. (2003). Genetics of alcohol and tobacco use in humans. Annals of Medicine, 35, 94-121. Valenstein, E.S. (1998). Blaming the brain: The truth about drugs and mental health. New York: Free Press Vineis, P., Schulte, P., & McMichael, A. l (2001). Misconceptions about the use of genetic tests in populations. Lancet, 357, 709-712.
73. Walton, R., Johnstone, E., Munafo, M., Neville, M., & Griffiths, S. (2001). Genetic clues to the molecular basis of tobacco addiction and progress towards personalized therapy. Trends in Molecular Medicine, 7, 70-76.
74. World Health Organization, S. (1998). Guidelines Jor control/ing and monitoring the tobacco epidemie. Geneva: World Health Organization.

Genetica e dipendenza

Neuroscienze e genetica

Raymond L. White [1]

[1] Ernest Gallo Clinic and Research Center, University of California, San Francisco

Nel 1980, con David Botstein e altri abbiamo pubblicato un importante articolo nel quale veniva ipotizzata l'esistenza di una sequenza variante di DNA (figura 1 e 2) nella popolazione umana. Questa sequenza era identificabile con un enzima che funge da sonda.[1] Le sequenze varianti di DNA potrebbero per esempio, eliminare o creare dei siti per l'enzima di restrizione, alterando perciò la lunghezza dell'enzima di restrizione (RFLP è acronimo di restriction fragment length polymorphism).

In alcuni dei primi studi sui marker del DNA, insieme a Web Cavenee, un postdoctoral fellow del laboratorio, è stato scoperto un meccanismo cellulare fondamentale che sottende lo sviluppo dei tumori, provvedendo le basi per un approccio all'identificazione di tutte le nuove e importanti classi dei geni tumorali, il così detto *tumor suppressor*. È stato dimostrato che questi geni sono importanti per tutti i tipi di tumori.

I markers da noi identificati in collaborazione con altri laboratori hanno rivoluzionato la genetica umana, consentendo la mappatura di oltre 270 malattie genetiche umane. Per alcuni di questi geni, il paradigma è stato completato dalla clonazione e dalla costruzione della sequenza del gene della malattia come per esempio nei geni della distrofia muscolare, della fibrosi cistica, della neurofibromatosi e della poliposi familiare, una malattia ereditaria del cancro del colon. Va sottolineato che il gruppo di lavoro da me coordinato è stato responsabile della clonazione sia del secondo dei due geni che del gene della neurofibromatosi [2] (riportato simultanemanete da Francis Collins et al), del gene della poliposi [3] (riportato simultanemanete da Yusuke Nakamura et al), e nella scoperta delle funzioni che regolano la crescita cellulare nella neurofibomatosi [4].

Riteniamo di aver dato un importante contributo nello sviluppo della tecnologia per la mappatura e l'identificazione dei geni umani che

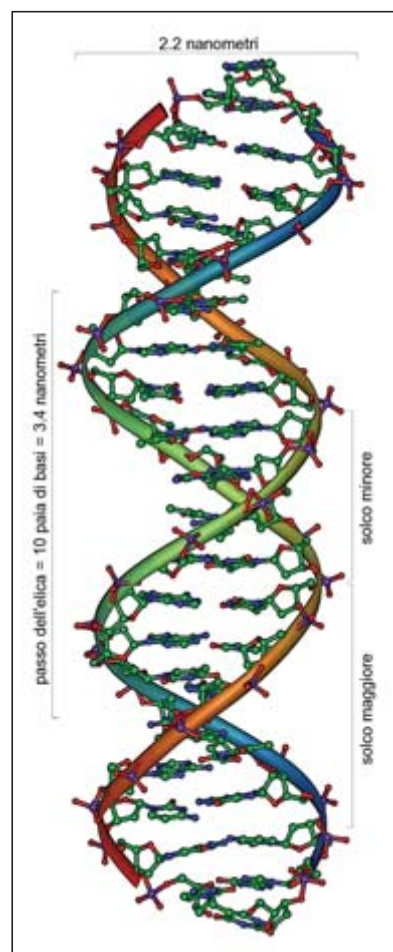



Figura 1.
L'elica del DNA.

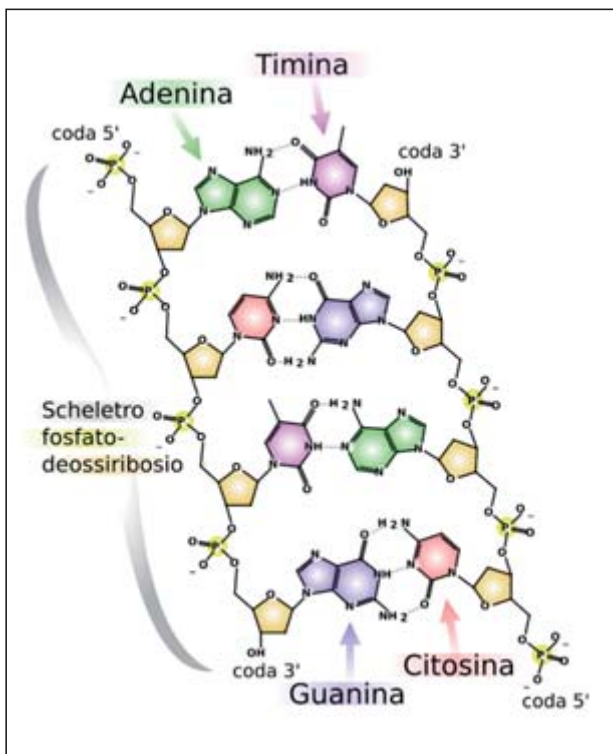



Figura 2.
Le quattro basi del DNA Adenina, Timina, Guanina, Citosina.

causano malattie: l'uso di questa tecnologia per la scoperta dei geni e dei meccanismi genetici è stata di fondamentale importanza nell'ereditarietà e nei meccanismi cellulari del cancro.

Ernest Gallo Clinic and Research Center (EGCRC), di cui sono direttore, è uno dei più importanti centri accademici per lo studio della basi biologiche dell'uso e della dipendenza da alcol e droghe.

Il centro è stato fondato da Ernest Gallo nel 1980 presso la University of California di San Francisco (UCSF) con lo scopo di studiare le basi delle neuroscienze e gli effetti di alcol e droghe sul cervello. Ancora oggi è in USA l'unico centro di ricerca sull'alcolismo che fa capo a un dipartimento universitario di neurologia.

Con sede a Emeryville in California e uno staff di 170 persone, il centro ha laboratori di biologia cellulare, biologia molecolare, biochimica, farmacologia, neurofisiologia, farmacologia e fisiologia comportamentale, genetica su invertebrati e ratte, genetica umana.

La ricerca condotta dal centro di ricerca Gallo ha prodotto negli anni numerosi e molto innovativi risultati nell'ambito della scoperta dei meccanismi molecolari, cellulari e neurali che stanno alla base dell'alcol-dipendenza, della dipendenza da sostanze e della loro comorbilità.

Gallo Center ospita settimanalmente conferenze, seminari, gruppi di discussione di ricerca.

Il centro è anche una eccellente risorsa formativa nel campo della ricerca su alcolismo e dipendenze per studenti universitari, dottorandi e ricercatori. Vi si svolgono corsi interdisciplinari con UCSF anche con finanziamenti del National Institute of Health (NIH).

Gli obiettivi del centro sono:

- comprendere le basi cellulari, molecolari e comportamentali di alcolismo e dipendenza da droghe;
- sviluppare tecnologie cellulari, molecolari e comportamentali per individuare individui a rischio di uso e dipendenza da alcol e sostanze in ragione della loro vulnerabilità genetica;
- utilizzare i risultati più avanzati della ricerca nel campo delle neuroscienze cellulari, molecolari e comportamentali al fine di sviluppare nuove terapie di prevenzione e trattamento di alcolismo, dipendenza da sostanze e disturbi neurologici.

BIBLIOGRAFIA

1. Botstein D., White R.L., Skolnick M. and Davis R.W. 1980. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. Am J Hum Genet 32:314331.
2. Cawthon R., Weiss R., Xu G., Viskochil D., Culver M., Stevens J., Robertson M., Dunn D., Gesteland R., O'Connell P. and White R. 1990. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. Cell 62:193-201.
3. Groden J., Thliveris A., Samowitz W., Carlson M., Gelbert L., Albertsen H., Joslyn G., Stevens J., Spirio L., Robertson M., Sargeant L., Krapcho K., Wolff E., Burt R., Hughes J.P., Warrington J., McPherson J., Wasmuth J., Le Paslier D., Abderrahim H., Cohen D., Leppert M. and White R. 1991. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell 66:589-600.
4. Xu G., O'Connell P., Viskochil D., Cawthon R., Robertson M., Culver M., Dunn D., Stevens J., Gesteland R., White R. and Weiss R. 1990. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. Cell 62:599-608.

Vulnerabilità all'abuso di sostanze psicotrope: Esperienze Infantili Avverse (EIA), polimorfismi genetici e correlati neuroendocrini

Lorenzo Somaini [1]
Maria Augusta Raggi [2]
Claudia Donnini [3]
Maria Addolorata Saracino [2]
Matteo Manfredini [3]
Maria Lidia Gerra [4]
Mario Amore [4]
Giovanni Serpelloni [5]
Gilberto Gerra [6]

[1] Servizio Tossicodipendenze ed Alcologia ASL BI Biella
[2] Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Bologna
[3] Dipartimento di Genetica, Biologia dei Microrganismi, Antropologia, Evoluzione, Università di Parma
[4] Unità Operativa di Psichiatria, Università di Parma
[5] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri
[6] Health and Human Development Branch, United Nation Office on Drugs and Crime, Wien, Austria

INTRODUZIONE

Diversi studi epidemiologici e clinici evidenziano la frequente associazione tra le Esperienze Infantili Avverse (EIA) e l'aumento di vulnerabilità allo sviluppo di abuso di sostanze psicotrope. Esperienze irrisolte di abuso, di abbandono unitamente a traumi psicologici avvenuti in età adolescenziale rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo sia di disturbi mentali che di quelli da uso di sostanze psicotrope (Van der Kolk et al., 1991; Mullen et al., 1993; Osofky., 1999). Inoltre, l'esposizione a stress acuti e cronici che frequentemente si associano agli EIA rappresentano non solo situazioni favorenti l'incremento di vulnerabilità all'abuso ma anche condizioni in grado di influenzare la transizione verso stati di dipendenza patologica nonché verso le ricadute (Brady et al., 2005). Le diverse forme di EIA sono altresì coinvolte nella predisposizione allo sviluppo di vari disturbi quali l'obesità patologica, i disturbi cardiovascolari, e di altre condizioni di rischio per la salute (McEwan 2000).

Diverse ricerche cliniche hanno dimostrato una azione sinergica, in termini di aumento di vulnerabilità, tra i polimorfismi genetici e le diverse forme di EIA. A tale azione conseguono stabili perturbazioni a carico del sistema nervoso centrale che esitano in alterazioni sia sul piano neurobiologico che comportamentale (Kendler et al., 2003; Sinha 2008). Il livello di complessità viene ad essere ulteriormente aumentato dalla presenza di una significativa associazione tra la l'aumentata vulnerabilità allo sviluppo di abuso di sostanze psicotrope e la concomitante presenza di disturbi psichiatrici. Questi ultimi infatti, sono a loro volta correlabili sia con le EIA che con la presenza di particolari polimorfismi genetici. In tal senso, le diverse forme di EIA, potrebbero indurre una cascata di eventi neurobiologici in grado di determinare alterazioni dello sviluppo cerebrale, con l'insorgenza di un aumentato rischio di disturbi psichiatrici quali ad esempio quelli depressivi, quelli borderline di personalità, di sintomatologia del disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e quelli di abuso di sostanze psicotrope (Teicher et al., 2002).

Ad oggi, non sono ancora del tutto noti i meccanismi sottesi all'interazione tra geni ed ambiente responsabili dell'aumento della vulnerabilità allo sviluppo di abuso di sostanze psicotrope. Tuttavia, l'importanza di tali inte-

razioni sono state ampiamente evidenziate anche in studi condotti su modelli animali di primati non umani. Ad esempio, la separazione dalle madri di cuccioli di primati non umani induce in questi ultimi una maggiore tendenza alla aggressività, una diminuzione di comportamenti esplorativi e soprattutto aumentata propensione all'abuso di alcol. Tali alterazioni comportamentali sono particolarmente evidenti negli animali caratterizzati da un particolare genotipo del trasportatore della serotonina ed in particolare dell'allele S (5-HTT S) e in coloro che al momento della separazione presentavano elevati livelli di ACTH (Ichise et al., 2006).

Anche se l'aumento della vulnerabilità all'uso di sostanze psicotrope è stata principalmente attribuita ad alterazioni di tipo genetiche, recenti studi hanno evidenziato come le varie forme di EIA siano anche in grado di modificare diverse vie neurotrasmettitoriali cerebrali, ed in particolare quella serotoninergica e catecolaminergica, ed alcuni sistemi neuroendocrini, con conseguente sviluppo di disturbi comportamentali (Heim et al., 2002; Shea et al., 2005; Gerra et al., 2008). In tal senso, un'alterazione del turnover dopaminergico cerebrale, sia in termini di eccessivo reuptake che di riduzione della concentrazione intra-sinaptica è stata infatti ipotizzata come meccanismo patogenetico negli individui con comportamenti esternalizzanti quali l'ADHD e i disturbi della condotta (Volkow et al., 2000).

Per tali ragioni, le possibili dis-regolazioni e/o modificazioni neurotrasmettitoriali da un lato e quelle neuroendocrine (particolarmente quelle legate all'asse dello stress) dall'altro, entrambi conseguenti alla esposizione ad eventi stressanti acuti e cronici durante l'infanzia e/o l'adolescenza, possono rappresentare uno degli anelli di congiunzione tra le EIA e l'aumento della vulnerabilità allo sviluppo di abuso di sostanze psicotrope nell'uomo (Oswald et al., 2005; Duval et al., 2006). Elevati livelli di cortisolo plasmatico sono presenti in individui che hanno sperimentato la perdita o la separazione di un genitore, a dimostrazione di come la privazione affettiva avvenuta durante l'infanzia e/o l'adolescenza possa indurre stabili modificazioni neuroendocrine anche in assenza di una concomitante psicopatologia (Nicolson 2004). In linea con tali evidenze sono anche i diversi studi che hanno dimostrato come le alterazioni neuroendocrine siano cruciali anche per la transizione da uno stato di abuso ad uno di dipendenza vera e propria. In particolare, la correlazione inversa evidenziata dalle nostre precedenti ricerche (Gerra et al., 2007b) tra le concentrazioni plasmatiche di acido omovanillico (HVA) e le misure di attaccamento disorganizzato evidenziate mediante Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA.Q) in pazienti con dipendenza da sostanze sembra avanzare l'ipotesi già postulata anche da vari autori circa il ruolo degli EIA nell'indurre alterazioni neuroendocrine a lungo termine e pertanto evidenziabile anche in età adulta.

INFLUENZA DEI POLIMORFISMI GENETICI

Il comportamento e i tratti della personalità sono influenzati dai cambiamenti dei livelli di monoamine cerebrali (Blum et al., 2000; Young et al., 2002; Gerra et al., 2000), e in particolare da alterazioni del sistema serotoninergico e dopaminergico (Coccaro et al., 1996; Tiihonen et al., 1997; Virkkunen et al., 1990; Gerra et al., 1995; Meaney et al., 2002).

Negli ultimi anni le nuove tecniche di clonaggio e il sequenziamento del DNA hanno messo in evidenza che esistono numerosi polimorfismi in geni che codificano per proteine che hanno un ruolo diretto o indiretto sulla struttura e sul funzionamento del sistema nervoso. In molti casi i polimorfismi sono risultati funzionali, ovvero in grado di alterare la quantità o la funzionalità delle proteine codificate. Studi di associazione nella popolazione hanno inoltre permesso di dimostrare l'associazione tra varianti genetiche e disturbi addittivi (vedere per rassegne: Uhl et al., 1993; Oruc et al., 1996; Ebstein et al., 2000; Heinz and Goldman, 2000; Du et al., 2001; Azzam and Mathews, 2003). In particolare i fattori genetici sono stati stimati incidere per circa il 40-60% sul rischio di sviluppo di disturbo da uso di sostanze (Nestler and Landsman, 2001).

Il polimorfismo nel promotore del gene umano SLC6A4 che codifica per il trasportatore della serotonina (5-HTT) è stato associato sia con elevati livelli di ansietà e depressione (Twitchell et al., 2001) che con lo sviluppo di alcolismo in soggetti caratterizzati da un comportamento abitualmente violento (Hallikainen et al, 1999). La diminuita espressione del gene causata dal polimorfismo S del promotore aumenta di circa 12-14 volte il rischio per episodi di intossicazione da alcool negli adolescenti (Nilsson et al., 2005). Analogamente è stata anche riportata la sua associazione con l'abuso di alcool e di droghe in una popolazione studentesca con ripetute esperienze negative di vita, suggerendo un ruolo importante della serotonina nella risposta allo stress (Covault et al., 2007). La frequenza dell'allele corto S del promotore del 5-HTT sembra anche essere correlato nei maschi a disordini della condotta, aggressività e alla iperattività del disordine del deficit d'attenzione (ADHD) (Cadoret et al., 2003). Il genotipo Short-Short (SS) è stato anche trovato in associazione con alcuni tratti di personalità evidenziati con NEO five factor inventory di Costa e McCrae (1992) (Stoltenberg et al., 2002), con il disturbo ossessivo e compulsivo (Rector et al., 2002) e con un aumento della emotività (Nightingale and Williams, 2000).

Partendo da tali evidenze abbiamo testato l'ipotesi che la frequenza dell'allele S e del genotipo SS sia più alta negli adolescenti che sperimentano droghe psicotrope rispetto agli adolescenti astinenti e, in particolare, in coloro che hanno presentato antecedenti quali *novelty seeking* (NS) / aggressività e problemi scolastici (Gerra et al, 2005a). Le caratteristiche psicologiche sono state valu-

tate determinando i valori di NS e di aggressività con il Buss Durkee Hostility Inventory (BDHI). La frequenza di genotipi SS è risultata significativamente più elevata nel gruppo degli sperimentatori di droghe (c2=13.08, df=1, p< 0.001) rispetto a coloro che erano astinenti. I soggetti SS mostrano anche valori significativamente più elevati sia di aggressività nelle diverse sottoscale del BDHI (59.58±0; 55.70±0.98; 52,03±1.02) che di NS (p < 0.001; t = 9.06 for total score).

Una diminuita espressione del gene codificante il 5-HTT a causa del polimorfismo S è stata anche associata ad un incrementato rischio per abuso di eroina in soggetti aggressivi ed impulsivi (Gerra et al., 2004).

Il genotipo 5-HTTLPR è stato anche determinato in una popolazione di cocainomani e messo in relazione con la percezione delle cure parentali determinando il *Parental Bonding Inventory* (PBI) score e misurando la aggressività (Gerra et al., 2007a). L'associazione tra il polimorfismo 5-HTT e l'abuso sembra essere mediata dalle relazioni parentali. L'analisi statistica ha evidenziato che gli individui con genotipo SS presentano un rischio tre volte più elevato di diventare consumatori di cocaina rispetto agli individui caratterizzati da polimorfismo Long-Long (LL). La stima di altri fattori che potenzialmente possono aumentare il rischio di abuso di cocaina hanno messo in evidenza una relazione tra abuso e aggressività, maggiore è lo score di aggressività maggiore è il rischio di abuso. Una considerazione interessante emerge quando nel modello di analisi statistica viene presa in considerazione la percezione delle cure parentali, con un *log likelihood* che diminuisce passando da – 105.9 a – 89.8, LR test = 32.17, p-value = 0.0000. In particolare, ad ogni aumento di unità nel valore di PBI si osserva un decremento significativo del 10-12% del rischio di diventare cocainomane ed ad alti valori di PBI il rischio associato al genotipo SS perde di significatività statistica.

Abbiamo inoltre valutato il coinvolgimento del HPA nel mediare in giovani adolescenti gli effetti tra le esperienze avverse e le varianti genetiche che influenzano il sistema serotoninergico (Gerra et al., 2010). In questo studio è stata confermata la più elevata frequenza di individui dal genotipo SS tra gli sperimentatori di droghe. Nello stesso tempo la percezione di ridotte cure parentali materne rappresenta un fattore chiave nella associazione tra genotipo SS e abuso di droghe, suggerendo che sia fattori genetici che comportamenti parentali concorrono nel incrementare la suscettibilità/vulnerabilità all'abuso di sostanze. È stata anche confermata una correlazione positiva tra livelli di cortisolo e ACTH plasmatici e le misure retrospettive di attaccamento disorganizzato nell'infanzia: più elevate sono i valori di CECA-Q più elevati sono i livelli dei due ormoni nel plasma. Questa positiva relazione è particolarmente importante se associata alla presenza dell'allele S, sia in individui omozigoti che eterozigoti.

Numerose osservazioni suggeriscono anche una possibile relazione tra varianti genetiche che influenzano il trasportatore dopamina codificato dal gene DAT1 e l'abuso di sostanze (Moffitt et al, 1998; Wills et al, 1996; Poikolainen, 2002). In particolare il polimorfismo a numero di ripetizioni variabili in tandem (VNTR) nella regione al 3' non tradotta è stato trovato associato con disturbi paranoidei indotta da cocaina (Gelernter et al, 1994) e con la vulnerabilità all'alcolismo (Ueno et al, 1999). La alcool dipendenza e la psicosi acuta da alcol sono state trovate in associazione con la variante allelica 9-ripetizioni (Galeeva et al, 2001).

Pertanto abbiamo analizzato tale polimorfismo in maschi di origine caucasica sia eroina- dipendenti che astinenti valutando anche comportamenti, tratti della personalità e aggressività (Gerra et. al, 2005c). I risultati ottenuti in questa analisi suggeriscono che l'allele 9-ripetizioni conferisce un'aumentata vulnerabilità al comportamento violento-antisociale e alla aggressività piuttosto che alla dipendenza da sostanze.

CORRELATI NEUROENDOCRINI

I traumi infantili tra cui episodi di trascuratezza, maltrattamento fisico e psicologico e abuso sessuale sono stati associati a disordini psichiatrici in età adolescenziale o più adulta, così come ad una maggiore vulnerabilità all'abuso di sostanze psicotrope (Gerra et al., 2009). Infatti, eventi infantili negativi come la perdita di un genitore, un basso sostegno o l'abbandono emotivo da parte dei familiari, violenze fisiche e abusi, isolamento e *status* sociale sono stati correlati con un alto rischio di esposizione a sostanze illecite durante la prima adolescenza (Widom et al., 2006). L'evidenza di un possibile disordine neurobiologico, che coinvolge da un lato il sistema dopaminergico e dall'altro quello serotoninergico, può essere considerata un indice di vulnerabilità dell'adolescente alle sostanze psicotrope e successiva dipendenza fisica e psichica (Duval et al., 2006).

Negli ultimi anni è stato evidenziato che tutte le sostanze capaci di generare *addiction* esplicano significativi effetti in una specifica regione del cervello nota come "nucleo accumbens", funzionalmente integrata nelle circuitazioni limbiche ed extra-piramidali, che sembra svolgere un ruolo critico nel mediare non solo gli effetti di rinforzo positivo acuto (gratificazione) delle sostanze d'abuso, ma potrebbe essere coinvolta anche negli aspetti motivazionali della sospensione, dopo assunzione cronica, quindi nel rinforzo negativo (punizione) proprio del fenomeno di astinenza. La struttura del nucleo accumbens, ricca di dopamina (3,4-diidrossifeniletilammina, Figura 1), fa parte del *sistema limbico*, che svolge un ruolo basilare relativamente alle emozioni fondamentali e alla percezione del piacere e del dolore (sistema di ricompensa e gratificazione o *rewarding system*), ruolo supportato anche da studi di brain imaging (Ross et al., 2009). Inoltre, le concentrazioni plasmatiche di acido omovanillico

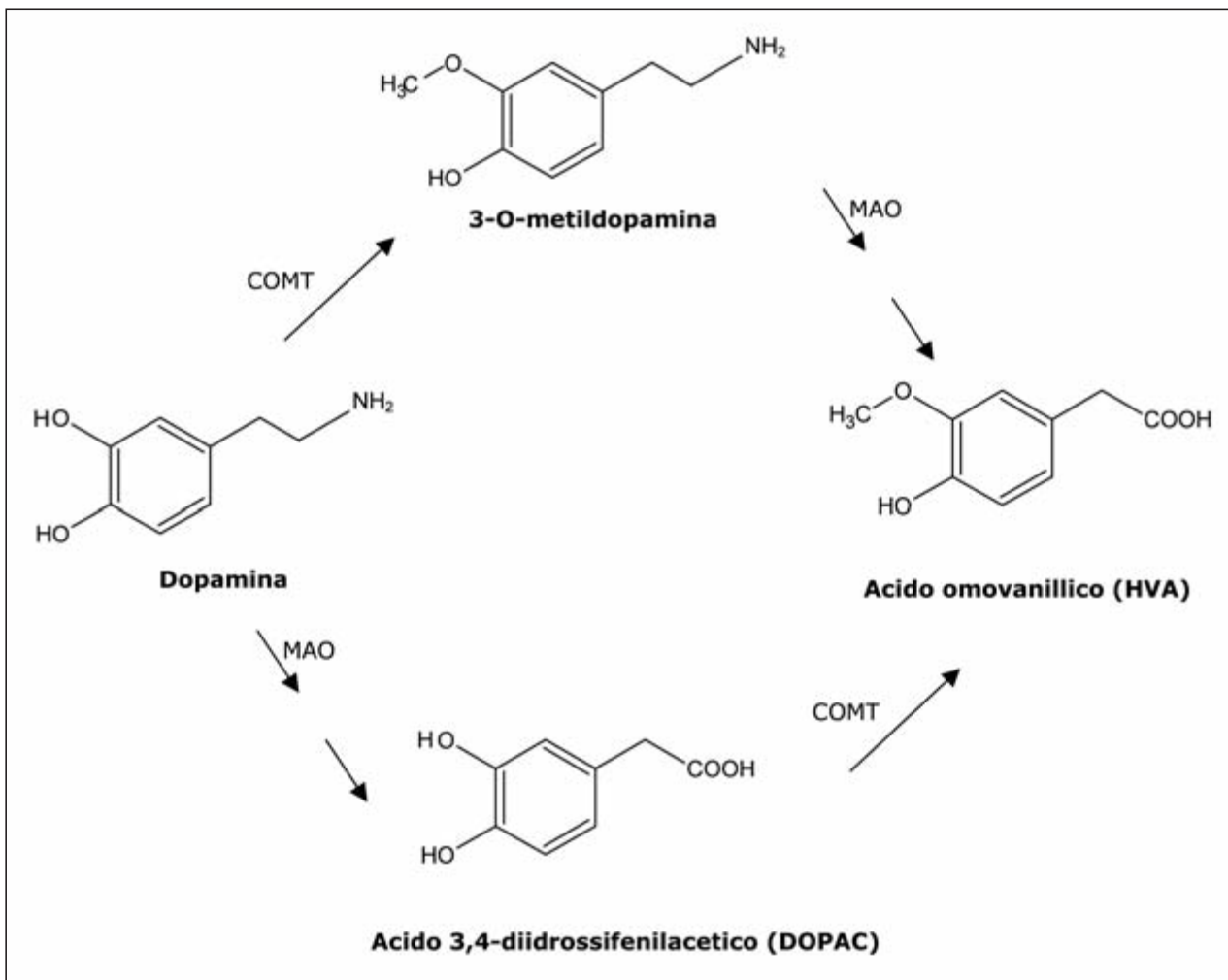



Figura 1.
Metabolismo della dopamina.

(HVA, Figura 1), il metabolita principale della dopamina (*via* catecol-O-metiltransferasi e/o monoamino-ossidasi, COMT e/o MAO), possono essere usate come indice del funzionamento del sistema dopaminergico specialmente per quanto riguarda le risposte emozionali, i tratti della personalità, i fenomeni psicopatologici e la vulnerabilità alle sostanze d'abuso (Nagy et al., 2007).

È stato trovato in soggetti tossicodipendenti che le concentrazioni plasmatiche di HVA si correlano in modo inversamente proporzionale con gli eventi di negligenza materna durante l'infanzia (Gerra et al., 2007), e questo supporta l'ipotesi (Roy et al., 2002) dell'importanza dei fattori ambientali precoci sulla modulazione della trasmissione cerebrale in età adulta. Inoltre, fattori di stress cronico e tratti di personalità con alta impulsività sono associati ad una diminuzione del rilascio di dopamina a livello centrale influenzando così la vulnerabilità all'abuso di sostanze psicotrope in soggetti a rischio (Oswald et al., 2007).

La serotonina (Figura 2) è una triptamina sintetizzata nei neuroni serotoninergici del sistema nervoso centrale, nonché nelle cellule enterocromaffini dell'apparato gastrointestinale a partire dall'amminoacido essenziale triptofano. È un importante neurotrasmettitore coinvolto nella risposta di adattamento del Sistema Nervoso Centrale a stimoli esterni. Conosciuta anche come "ormone del buon umore", la serotonina è coinvolta non solo nella regolazione del tono dell'umore, ma anche nel controllo del comportamento sessuale e delle relazioni sociali: bassi livelli di serotonina sembrano collegati ad ipersessualità e a stati di ansietà e comportamenti aggressivi antisociali. Non a caso alcune sostanze che aumentano il rilascio di serotonina e/o l'attività dei suoi recettori, come l'ecstasy, inducono euforia, senso di aumentata socialità ed autostima. Eventi avversi dell'infanzia possono contribuire ad alterare la funzionalità del sistema serotoninergico con deficit sociali ed umorali e conseguente incremento di comportamenti distruttivi e suscettibilità all'abuso di sostanze in età più adulta (Spoont et al., 1992; van Goozen et al., 2006). È stato messo in evidenza che fenomeni di negligenza e trascuratezza durante l'infanzia siano coinvolti nell'insorgenza

di comportamenti antisociali in età adolescenziale; pertanto la relazione tra i livelli di serotonina e/o il suo principale metabolita acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA, Figura 2), indice del turnover della serotonina, e disordini del comportamento in bambini e adolescenti è stata ampiamente studiata. Infatti, le analisi dei livelli ematici e del liquor hanno portato a risultati contrastanti, in quanto sono state individuate correlazioni sia positive che negative tra il comportamento aggressivo e la funzionalità serotoninergica (Cappadocia et al., 2009). La causa è imputabile molto probabilmente alla presenza di fenomeni di comorbidità all'interno dei gruppi di studio, caratterizzati molto spesso da bambini con più forme di disordini del comportamento (es. aggressività e ADHD) e/o altri disturbi quali ansia e paura.

Alterazioni a carico dei sistemi dopaminergico e serotoninergico associati a traumi infantili precoci possono contribuire all'accentuazione di una vulnerabilità individuale all'abuso di sostanze psicotrope in età più adulta, in seguito all'azione aggiuntiva di stressor ambientali e altri fattori predisponenti come le variazioni genetiche.

CONCLUSIONI

I dati fin qui esposti evidenziano come i diversi polimorfismi genetici possono essere associati ad una varietà di disturbi comportamentali, a psicopatologie e a disturbi da uso di sostanze psicotrope. Un passo fondamentale per esplorare i meccanismi patogenetici che sono alla base di tali disturbi è quello di identificare i diversi polimorfismi genetici coinvolti. Una elevata frequenza del genotipo 5-HTT SS sembra con ogni probabilità essere associato ad una maggiore vulnerabilità all'abuso di sostanze psicotrope negli adolescenti. La ridotta attività dell'allele S potrebbe in tal modo influenzare sia i tratti comportamentali che la suscettibilità all'abuso di sostanze (Gerra et al, 2005a) attraverso la modificazione della neurotrasmissione serotoninergica cerebrale (Blier et al., 1987; Aghajanian, 1978; Coccaro et al., 1996).

Allo stesso tempo, una ridotta o inadeguata percezione di adeguate cure genitoriali in particolare modo di quelle materne, rappresenta un importante fattore di congiunzione nell'associazione tra la presenza di un polimorfismo SS e l'incremento di vulnerabilità all'utilizzo di sostanze di abuso.

I dati presentati, confermano una correlazione diretta tra le alterazioni neuroendocrine, neurotrasmettitoriali ed in particolare tra livelli plasmatici basali di cortisolo ed ACTH e HVA da un lato, e gli scores retrospettivi di attaccamento disorganizzato durante l'infanzia dall'altro: a livelli più elevati dei due ormoni corrispondono maggiori punteggi di CECA-Q per quanto concerne l'attac-

Triptofano → 5-idrossitriptofano → ($-CO_2$) Serotonina → ($-NH_2$, $+O_2$) Acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA)

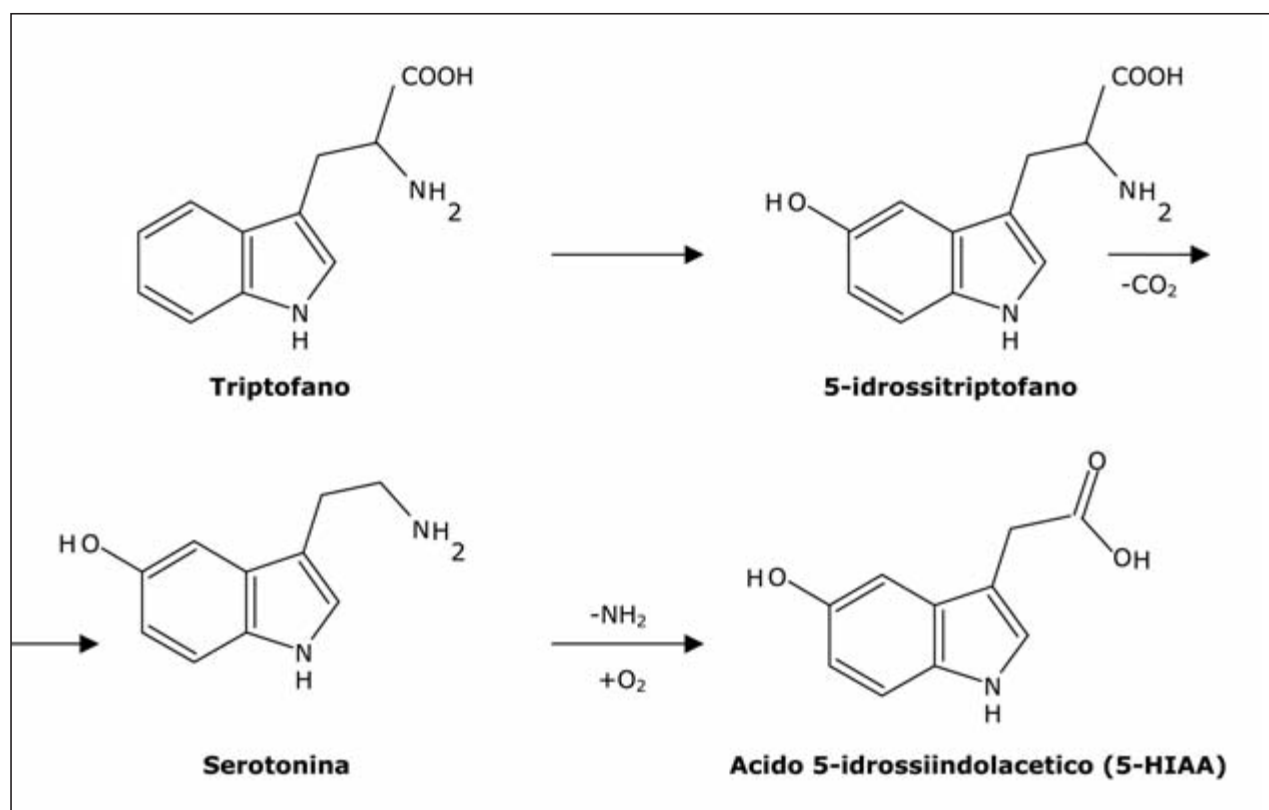



Figura 2.
Sintesi e metabolismo della serotonina.

camento materno e paterno. Inoltre, tale relazione sembra essere particolarmente importante in presenza di un polimorfismo associato all'allele S sia in individui omozigoti che in quelli eterozigoti.

Tuttavia, le relazioni tra le esperienze infantili avverse, le alterazioni neurotrasmettitoriali (i.e dopaminergica e serotoninergica) e quelle dell'asse dello stress da un lato e la loro associazione con l'aumento di vulnerabilità all'abuso di sostanze psicotrope dall'altro, necessitano di ulteriori approfondimenti. Gli obiettivi clinici in tale area delle neuroscienze dovrebbero includere lo sviluppo di nuove procedure analitiche e di nuovi markers biologici utili alla identificazione precoce di soggetti non solo maggiormente suscettibili/vulnerabili all'uso di sostanze psicotrope, ma anche di coloro che sono maggiormente esposti a possibili ricadute stress correlate.

BIBLIOGRAFIA

1. Aghajanian G.K., 1978. Feedback regulation of central monoaminergic neurons: evidence from single cell recording studies. In Youdim MBH. Lovenberg W., Shaman D.F., Lagnado T.R. eds. Essays in Neurochemistry and Neuropharmacology. Wiley and Sons: New York, vol 3 pp 1-33.
2. Azzam A., Mathews C.A. 2003. Meta-analysis of the association between the catecholamine-o-methyl-tranferase gene and obsessive-compulsive disorder. Am J Med. Genet. (2003) 123B: 64-69
3. Blier P., de Montigny C., Chaput Y., 1987. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. J Clin Psychopharmacol 7:24S-35S.
4. Blum K., Braverman E.R., Holder J.M., Lubar J.F., Monastra V.J., Miller D., Lubar J.O., Chen T.J., Comings D.E., 2000. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. J. Psychoactive Drugs 32 Suppl:i-iv, 1-112.
5. Brady K.T., Sinha R., 2005. Co-occuring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. Am J Psychiatry 162: 1483-1493.
6. Cadoret R.J., Langbehn D., Caspers K., Troughton E.P., Yucuis R., Sandhu H.K., Philibert R., 2003. Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. Compr Psychiatry. 44(2):88-101.
7. Cappadocia M.C., Desrocher M., Pepler D., Schroeder J.H., 2009. Contextualizing the neurobiology of conduct disorder in an emotion dysregulation framework. Clin. Psychol. Rev. 29, 506-518.
8. Coccaro E.F., Kavoussi R.J., Sheline Y.I., Lish J.D., Csernansky J.G., 1996. Impulsive aggression in personality disorder correlates with tritiated paroxetine binding in the platelet. Arch Gen Psychiatry. 53(6): 531-6.
9. Costa P.T., MacCrae R.R., 1992. Revised NEO personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO five factor inventory (NEO-FFI) professional manual. Odessa FL: Psychological Assessment Resources.
10. Covault J., Tennen H., Armeli S., Conner T.S., Herman A.I., Cillessen A.H., Kranzler H.R., 2007. Interactive effects of the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and stressful life events on college student drinking and drug use. Biol Psychiatry 61: 609-16.
11. Du L., Paludi G., Palkovits M., Bakish D., Hrdina P. D. 2001. Serotonergic genes and suicidality. Crisis 22: 54-65.
12. Duval F., Mokrani M.C., Monreal-Ortiz J.A., Fattah S., Champeval C., Schulz P., Macher J.P., 2006. Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. Psychoneuroendocrino. 31, 876–888
13. Ebstein R.P., Benjamin J., Belmaker R.H. 2000. Personality and polymorphisms of genes involved in aminergic transmission. Eur. J. Pharmacol. 410: 205-214.
14. Galeeva A.R., Iur'ev E.B., Khusnutdinova E.K., 2001. The evaluation of VNTR-polymorphism in the gene of dopamine transporter in men of different nationalities with acute alcoholic psychosis. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 101:43-45.
15. Gelernter J., Kranzler H.R., Satel S.L., Rao P.A., 1994. Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia. Neuropsychopharmacology 11: 195-200.
16. Gerra G., Fertonani G., Tagliavini P., Zaimovic A., Delsignore R., Maestri D., Avanzini P., Caccavari R., Brambilla F., 1995. Serotonin function in detoxified heroin abusers: prolactin and cortisol responses to fenfluramine challenge. Psychiatry Research, 58: 153-160.
17. Gerra G., Zaimovic A., Zambelli U., Delsignore R., Baroni M.C., Laviola G., Macchia T., Brambilla F., 2000. Neuroendocrine correlates of depression in abstinent heroin-dependent subjects. 96: 221-234.
18. Gerra G., Garofano L., Santoro G., Bosari S., Pellegrini C., Zaimovic A, Moi G., Bussandri M., Moi A., Brambilla F., Donnini C., 2004. Association between low activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: behavioral and personality correlates. Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatrics Genetics) 126B: 37-42.
19. Gerra G., Garofano L., Castaldini L., Rovetto F., Zaimovic A, Moi G., Bussandri M., Branchi B., Brambilla F., Friso G., and Donnini C., 2005a. Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with temperament, personality traits and illegal drugs use among adolescents. J Neural Transm. 112: 1397-1410.
20. Gerra G., Garofano L., Pellegrini C., Bosari S., Zaimovic A., Moi G., Avanzini P., Talarico E, Gardini F., Donnini C., 2005c. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism with antisocial behavior in heroin dependent patients: a preliminary explorative analysis. Addiction Biology 10: 275-281.
21. Gerra, G., Leonardi, C., Cortese, E., Zaimovic, A., Dell'agnello, G., Manfredini, M., Somaini, L., Petracca, F., Caretti, V., Saracino, M.A., Raggi, M.A., Donnini, C. 2007, Homovanillic acid (HVA) plasma levels inversely correlate with attention deficit-hyperactivity and childhood neglect measures in addicted patients. J. Neural. Transm. 114, 1637-47.
22. Gerra G., Zaimovic A., Garofano L., Ciusa F., Moi G., Avanzini P., Talarico E., Gardini F., Brambilla F., Manfredini M., Donnini C., 2007a. Perceived parenting behaviour in the childhood of cocaine users: relationship with genotype and personality traits. Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatric Genetics) 144B:52-57.
23. Gerra G., Leonardi C., Cortese E., Zaimovic A., Dell'Agnello G., Manfredini M., Somaini L., Petracca F., Caretti V., Baroni C., Raggi M.A., Donnini C., 2008. Adrenocorticotropic hormone and cortisol plasma levels directly correlate with childhood neglect and depression measures in addicted patiens. Addict Biol 13: 95-104.
24. Gerra G., Leonardi C., Cortese E., Zaimovic A., Dell'agnello G., Manfredini M., Somaini L., Petracca F., Caretti V., Raggi M.A., Donnini C., 2009. Childhood neglect and parental care perception in cocaine addicts: Relation with psychiatric symptoms and biological correlates. Neurosci. Biobehav. Rev. 33, 601-610.
25. Gerra G, Zaimovic A, Castaldini L, Garofano L, Manfredini M, Somaini L, Leonardi C, Gerra ML, and Donnini C., 2010. Relevance of perceived childhood neglect, 5-HTT gene variants and hypothalamus-pituitary-adrenal axis dysregulation to substance abuse susceptibility Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatric Genetics) 153B:715-722.
26. Hallikainen T., Saito T., Lachman H.M., Volavka J., Pohjalainen T., Ryynanen O.P., Kauhanen J., Syvalahti E., Hietala J., Tiihonen J., 1999. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. Mol Psychiatry 4(4): 385-8.

27. Heim C., Newport D.J., Wagner D., Wilcox M.M., Miller A.H., Nemeroff,C.B., 2002. The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: A multiple regression analysis. Depress. Anxiety 15, 117–125.
28. Heinz A., Goldman D. 2000. Genotype effects on neurodegeneration and neuroadaptation in monoaminergic neurotrasmitter systems. Neurochem Int. 37: 425-432
29. Ichise M., Vines D.C., Gura T., Anderson G.M., Suomi S.J., Higley J.D., Innis R.B., 2006. Effects of early stress on [^{11}C] DABS positron emission tomography imaging of serotonin transportes in adolescent peer- and mother-reared rhesus monkeys. J Neurosci 26(17):4638-4643.
30. Kendler K.S, Prescott C.A., Myers J., Neale M.C., 2003. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. Am. J. Psychiatry. 160, 1549-53.
31. McEwan B-S., 2000. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. Neuropsychopharmacology 22: 108-124.
32. Meaney M.J., Brake W., Gratton A., 2002. Environment regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: A neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse? Psychoneuroendocrino. 27, 127-138.
33. Moffitt T.E., Brammer G.L., Caspi A., Fawcett J.P., Raleigh M., Yuwiler A., Silva P., 1998. Whole blood serotonin relates to violence in an epidemiological study. Biol Psychiatry 43: 446-457.
34. Mullen P.E., Martin J.L., Anderson J.C., Romans S.E., Herbison G.P., 1993. Childhood sexual abuse and menthal health in adult life. Br J Psychiatry 163: 721-732.
35. Nagy O., Kelemen O., Benedek G., Myers C.E., Shohamy D., Gluck M.A., Keri S., 2007. Dopaminergic contribution to cognitive sequence learning. J. Neural Transm. 114, 607-12.
36. Nestler e. J., Landsman D. 2001. Learning about addiction from the genome. Nature 409: 834-835.
37. Oruc L., Furac I., Croux C., Jakovljevic M., Kracun I., Folnegovic V., Van Broeckhov C. 1996. Association study between bipolar disorder and candidate genes involved in dopamine-serotonin metabolism and GABAergic neurotransmission: preliminary report. Psychiatr. Genet. 6: 213-217.
38. Osofsky J.D., 1999. The impact of violence in children. Future Child 9: 33-49.
39. Oswald L.M., Wong D.F., Zhou Y., Kumar A., Brasic J., Alexander M., Ye W., Kuwabara H., Hilton J., Wand G.S., 2007. Impulsivity and chronic stress are associated with amphetamine-induced striatal dopamine release. Neuroimage 36, 153-166.
40. Poikolainen K., 2002. Antecedents of substance use in adolescence. Current Opinion in Psychiatry 3:241-245.
41. Rector N.A., Hood K., Richter M.A., Bagby R.M., 2002. Obsessive-compulsive disorder and the five-factor model of personality: distinction and overlap with major depressive disorder. Behav Res Ther. 40: 1205-19.
42. Roy A., Berman J., Williams R., Kuhn C., Gonzalez B., 2002. Higher levels of CSF homovanillic acid in recently abstinent cocaine-dependent patients. Am. J. Psychiatry 159, 1053-1055.
43. Ross S., Peselow E., 2009. The Neurobiology of Addictive Disorders. Clin. Neuropharm. 32, 269-276.
44. Shea A., Walsh C., Macmillan H., Steiner M., 2005. Child maltreatment and HPA axis dysregulation: Relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. Psychoneuroendocrino 30, 162-178.
45. Sinha R. 2008. Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1141, 105-130.
46. Spoont M.R., 1992. Modulatory role of serotonin in neural information processing: implications for human psychopathology. Psychol. Bull. 112, 330-350.
47. Stoltenberg S.F., Twitchell G.R., Hanna G.L., Cook E.H., Fitzgerald H.E., Zucker R.A., Little KY., 2002. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. Am J Med Genet 114: 230-4.
48. Teicher M.H., Andersen S.L., Polcari A., Anderson C.M., Navalta C.P.; Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. Psychiatr Clin North Am. 2002; 25(2): 397-426.
49. Tiihonen J., Kuikka J.T., Bergstrom K.A., Karhu J., Viinamaki H., Lehtonen J., Hallikainen T., Yang J., Hakola P., 1997. Single-photon emission tomography imaging of monoamine transporters in impulsive violent behaviour. Eur J Nucl Med 24: 1253-60.
50. Twitchell G.R., Hanna G.L., Cook E.H., Stoltenberg S.F., Fitzgerald And H.E., Zucker R.A., 2001. Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with behavioral disinhibition and negative affect in children of alcoholics. Alcohol Clin Exp Res. 25: 953-959.
51. Ueno S., Nakamura M., Mikami M., Kondoh K., Ishiguro H., Arinami T., Komiyama T., Mitsushio H., Sano A., Tanabe H., 1999. Identification of a novel polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene and the significant association with alcoholism. Mol Psychiatry 4: 552-557.
52. Uhl G., Blum K., Noble E., Smith S. 1993. Substance abuse vulnerability and D2 receptor genes. Trends Neurosci 16: 83-88
53. Van der kolk B.A., Perry J.C., Herman J.L., 1991. Childhood origins of self-destructive behavior. Am J Psychiatry 148:1665-1671.
54. Van Goozen S.H.M., Fairchild G., 2006. Neuroendocrine and neurotransmitter correlates in children with antisocial behaviour. Horm. Behav. 50, 647-654.
55. Volkow N.D., Fowler J.S., 2000. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. Cereb Cortex 10(3): 318-325.
56. Widom C.S., Marmorstein N.R., White H.R. 2006. Childhood victimizationand illicit drug use in middle adulthood. Psychol. Addict. Behav. 20, 394-403.
57. Wills T.A., Vaccaro D., McNamara G., Hirky A.E., 1996. Escalated substance use: a longitudinal grouping analysis from early to middle adolescence. J. Abnorm Psychol. 105: 166-180.
58. Young S.E., Smolen A., Corley R.P., Krauter K.S., DeFries J.C., Crowley T.J., Hewitt J.K., 2002. Dopamine transporter polymorphism associated with externalizing behavior problems in children. Am J. Med Genet. 114: 144-9.

Neuroscienze e future implicazioni

Possibili implicazioni dei progressi della neurobiologia della dipendenza per le future politiche sulle droghe

Benjamin Capps [1]
Adrian Carter [2]
Wayne Hall [3]
David Nutt [4]
Richard Ashcroft [5]
Ruud ter Meulen [6]

[1] Centre for Biomedical Ethics, National University of Singapore, Singapore
[2] Queensland Brain Insitute, University of Queensland, Australia
[3] School of Population Health, University of Queensland, Australia
[4] Henry Wellcome L.I.N.E., Bristol, UK
[5] School of Law, Queen Mary, University of London, UK
[6] Centre for Ethics in Medicine, University of Bristol

Tratto da:
Addiction neurobiology: ethical and social implications, EMCDDA Monographs, 2009

Titolo originale:
Conclusions and possible implications of advances in addiction neurobiology for future drug policies.

Traduzione a cura di:
Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

In merito alla politica antidroga, l'Unione Europea concorda sulla necessità di un approccio equilibrato e globale e sull'opportunità di focalizzare l'attenzione contemporaneamente sulla riduzione della domanda, sulla limitazione della disponibilità, sulla lotta al traffico e sulla cooperazione internazionale.

Questo tipo di approccio combina insieme più livelli di intervento:
– nell'ambito delle competenze della Comunità Europea (salute pubblica, controllo preventivo, riciclaggio di denaro, aiuti allo sviluppo);
– una stretta cooperazione tra gli Stati Membri (politica estera, giustizia e affari interni);
– accordi tra gli Stati Membri, con gli altri stati e con le Organizzazioni internazionali.

I potenziali sviluppi menzionati in questo articolo sollevano questioni che diverranno verosimilmente importanti per i fautori delle politiche all'interno degli Stati Membri e richiederanno un' attenzione particolare a livello Europeo per ciò che concerne il ruolo dell' UE. Tali sviluppi porteranno in primo piano importanti questioni sia per quanto riguarda la politica contro la droga che sul piano dei diritti umani e potrebbero avere implicazioni per il futuro ruolo regionale dell'UE nello sviluppo delle politiche, nel monitoraggio delle attività degli Stati Membri e nell'intraprendere un'azione adeguata riguardo alle loro politiche.

L'UE stessa potrebbe ricorrere a tecniche di monitoraggio e prevenzione per controllare gli aspetti criminali legati al consumo di droga (come ad esempio il traffico) e i loro effetti sulla salute pubblica e, a tal proposito, ha già messo in atto un'azione positiva nei riguardi di tabacco e alcol.

Non rientra negli scopi di questo lavoro commentare il fatto che alcune droghe (come le anfetamine, la cannabis, la cocaina e l'eroina) siano illecite mentre altre con simili effetti (alcol e tabacco) non lo siano. Le sostanze psicoattive verranno classificate in accordo con le politiche esistenti. Ad esempio le droghe descritte in questo capitolo potrebbero similmente rappresentare "i particolari pericoli inerenti le droghe attualmente illegali"; una delle maggiori ipotesi cautelative è che: "Le nuove sostanze psicoattive possono essere dannose per la salute".

Attualmente le droghe illegali vengono impiegate anche per scopi benefici e alcuni affermano che i danni provocati da questo tipo di sostanze vengano sopravvalutati, mentre, al contrario, quelli causati dalle droghe attualmente legali siano sottovalutati (Nutt e al. 2007b). Le politiche in materia di lotta alla droga sono sempre state controverse, specialmente per quel che ri-

guarda lo status legale attualmente vigente per le droghe illecite e i comportamenti criminali ad esse legati.

Il consumo di droga e il conseguente rischio di dipendenza sono stati forniti come giustificazione a politiche governative di tipo proibitivo che vietano l'uso di determinate sostanze (Hunt, 2003; Kleining, 2004).

Tali politiche, tuttavia, riflettono alcuni dei danni provocati dal consumo di certi tipi di sostanze; è però sull'uso ricreativo delle droghe illecite che sono state ampiamente modellate le nostre politiche "mediche".

Risulta evidente che un consumo diffuso di molte droghe, legali e illegali, abbia costi economici e sociali enormi, ma i legami con il crimine e i problemi sociali non sono sempre diretti.

La distinzione tra uso per ragioni terapeutiche e uso ricreativo implica conseguenze significative sul piano socio-politico.

Un approccio fondato sulla neurobiologia influenzerà le politiche in modi che sono difficili da prevedere. Potrebbe ridurre la fiducia nei confronti di quelle azioni che mirano ad evitare il danno e aumentare il sostegno al modello di dipendenza come malattia. Potrebbe inoltre condurre a un approccio più razionale ai danni causati dal consumo di droga rispetto alle politiche basate su questioni culturali e storiche. Nella migliore delle ipotesi, la neurobiologia della dipendenza ci permetterebbe di riconsiderare le nostre risposte sociali alla minoranza dei consumatori di droga che diventa dipendente, riducendo la stigmatizzazione e favorendo l'accesso a trattamenti psicologici e biologici più efficaci; ma una migliore comprensione della neurobiologia della dipendenza non ci solleverà dall'obbligo di prevenire il problema del consumo di droga presso la popolazione giovane.

Le politiche dovranno perciò ancora mirare alla riduzione del numero dei giovani disagiati e eventualmente delle persone vulnerabili che sono suscettibili all'attrattiva dell'uso di qualsiasi tipo di droga, limitando le condizioni sociali che contribuiscono alla loro vulnerabilità.

Le implicazioni di questi nuovi sviluppi delle neuroscienze della dipendenza influenzeranno presumibilmente la futura politica sulle droghe in molti importanti ambiti.

1. La ricerca neurobiologica sulla dipendenza sta rivelando complesse interazioni tra la dipendenza da sostanze, le risposte biologiche ad essa e le condizioni sociali dei consumatori. Poiché questa ricerca verrà sviluppata nei prossimi 10 anni, sarà necessario incentrare maggiormente il lavoro sulla ricerca attuale, esplorando in modo più sistematico le implicazioni etiche e sociali della neurobiologia della dipendenza e le sue applicazioni al trattamento e alla prevenzione della dipendenza stessa.
2. Risposte appropriate da parte della società al consumo di droga e alla dipendenza dovranno riservare la giusta considerazione ai modelli di dipendenza come "malattia" e al contempo riconoscere le condizioni sociali che conducono all'uso di sostanze stupefacenti e la scelta degli individui di farne uso.
3. Le politiche che combattono il consumo di droga e la dipendenza dovranno continuare a intervenire sia sulle conseguenze per la salute pubblica che su quelle riguardanti la giustizia criminale.
4. L'autonomia nei soggetti affetti da dipendenza non ha carattere di stabilità; bisogna quindi ricorrere con cautela a misure mediche, paternalistiche e penali per trattare e controllare la dipendenza. Se si considera il tossicodipendente come totalmente privo di autonomia- tale condizione non si verifica nei momenti di lucidità- allora i diritti umani e i valori etici implicati verranno scavalcati dall'interesse pubblico. Quando l'autonomia è seriamente compromessa, può essere adeguato mettere in atto misure di tipo proibitivo per proteggere i tossicodipendenti da possibili danni arrecati a se stessi o ad altri. Le iniziative nei riguardi della dipendenza debbono necessariamente includere azioni punitive (ad esempio per ciò che concerne l'autonomia e le responsabilità dei consumatori) e allo stesso tempo favorire l'accesso alle cure.
5. L'autonomia dei tossicodipendenti presenta limitazioni dettate dalla dipendenza stessa ma che non sono in genere sufficienti per autorizzare interventi fortemente proibitivi che finirebbero col calpestarne la volontà. La cura della dipendenza dovrebbe mirare a sviluppare e sostenere l'autonomia dei tossicodipendenti e assicurare che il consenso a sottoporvisi sia il più possibile consapevole e libero.
6. La politica e l'etica si troveranno poi ad affrontare una sfida ancora più grande: la necessità di trasmettere nel modo migliore le informazioni sulle basi neurologiche della dipendenza in maniera da non far passare in secondo piano le responsabilità individuali e le scelte sociali del consumatore di droga.
7. Un forte interesse nei confronti della ricerca neuroscientifica sulla dipendenza e i possibili fraintendimenti implicano la necessità che gli scienziati divulghino le proprie scoperte in maniera responsabile e precisa, anticipando ogni potenziale mala interpretazione e interagendo in modo proattivo con i media e i politici.
8. Sebbene i potenziali sviluppi futuri nell'ambito delle neuroscienze verranno a sostegno di misure per la cura della dipendenza, la prevenzione e il monitoraggio, è necessario considerare anche i possibili limiti di un approccio neuroscientifico. Nonostante questo lavoro non prenda in considerazione nel dettaglio le risposte sociali alla dipendenza, le politiche future dovranno continuare ad impiegare i metodi attuali che stanno combattendo con successo alcuni aspetti della dipendenza da sostanze stupefacenti e, nel contempo, integrarli con i nuovi metodi che potenzialmente emergeranno dalle neuroscienze delle dipendenze.

9. La sicurezza e l'efficacia di tutte le nuove cure e dei nuovi interventi preventivi nei riguardi delle dipendenze debbono essere rigorosamente valutati prima di essere introdotti nella pratica di routine.
10. Bisogna però fare attenzione che un accesso equo alle cure non conduca a una limitazione eccessiva dei diritti umani, della privacy, del consenso e della libertà al fine di soddisfare un'opinione pubblica incentrata sugli aspetti criminali del fenomeno. I tossicodipendenti sono infatti già vulnerabili e spesso vivono in condizioni di svantaggio; non si deve quindi rischiare di sconfinare nella discriminazione e nella stigmatizzazione.
11. Le strategia attuale dell'UE in materia di lotta contro la droga (2005-12) assicura un approccio equilibrato al controllo del fenomeno, focalizzando la sua azione su due aspetti fondamentali: il traffico illecito e il problema dei consumatori. Gli sviluppi futuri delle neuroscienze della dipendenza saranno di aiuto nel ridurre la larga diffusione del consumo della droga illegale e i tassi di dipendenza e allo stesso tempo verranno a sostegno della promozione della salute pubblica e del miglioramento delle condizioni sociali associate all'uso di sostanze stupefacenti. Per assicurare il massimo dei benefici da tutti i possibili sviluppi nel settore e che i potenziali problemi ad essi eventualmente legati vengano previsti ed evitati è necessario che si discuta di come le nuove scoperte possano influenzare le politiche future sia al livello dei singoli Stati Membri, che in ambito Europeo.

PARTICOLARI IMPLICAZIONI POLITICHE

Sebbene gli sviluppi nelle neuroscienze offrano la possibilità di garantire una maggiore autonomia agli individui riguardo alle loro decisioni future, è necessario fare attenzione a minimizzare ogni effetto che vada a svantaggio dei diritti umani. È quindi necessario che le ricerche future assicurino che tali sviluppi vengano portati avanti con le dovute tutele etiche dei diritti umani e con l'intento di raggiungere un bilanciamento adeguato tra i valori etici di autonomia, consenso, libertà, uguaglianza e privacy.

AMBITI CHE RICHIEDONO UNA PARTICOLARE CONSIDERAZIONE

Dati genetici

Sebbene i chip genetici della vulnerabilità siano in grado di fornire importanti benefici a livello medico, l'accesso a questi dati, se non opportunamente gestito, rischia di produrre stigmatizzazione e discriminazione. Questa tecnologia è attualmente altamente speculativa ed è importante che non venga impiegata senza evidenze empiriche sufficienti a dimostrarne l'efficacia e riservando la dovuta attenzione alla questione della protezione dei dati personali.

Vaccinazioni

I vaccini e le formulazioni a rilascio lento degli antagonisti delle droghe sono cure potenzialmente funzionali al mantenimento dell'astinenza nei tossicodipendenti. Il potenziale a lungo termine dei vaccini non è ancora chiaro; tuttavia, anche se questa tecnologia venisse sviluppata con successo, non costituirebbe di certo la formula magica in grado di risolvere tutte le questioni legate alla droga né potrebbe essere adeguata a tutte le persone con problemi di droga. Se gli sviluppi in questo settore progredissero con successo, bisognerebbe comunque ricorrere a valutazioni controllate per stabilirne la sicurezza e l'efficacia e gli individui che riceverebbero queste cure dovrebbero fornire il consenso libero e informato al loro impiego.

Un'importante obiezione etica viene avanzata a tal riguardo: la sicurezza e l'efficacia di queste cure andrebbe studiata approfonditamente prima che i trattamenti vengano usati sotto coercizione legale. E che ogni caso di utilizzo venga valutato individualmente prima di procedere all'introduzione su larga scala.

Lo stesso discorso può essere esteso ad un impiego maggiormente speculativo dei vaccini per prevenire il consumo di droga, e quindi la dipendenza, nei bambini e negli adolescenti. Sembrerebbe saggio scoraggiare il ricorso ai vaccini a questo scopo fino a quando non vengano ottenute prove cliniche dell'efficacia di tali trattamenti nel combattere la dipendenza.

Trattamenti farmacologici depot o a rilascio lento

Questioni etiche simili per i vaccini contro la droga vengono sollevate anche dal possibile ricorso alla somministrazione di droghe; la conclusione è la stessa: l'efficacia di tali cure va valutata con esperimenti clinici autorizzati prima che vengano impiegate diffusamente.

Vi sono forti argomentazioni per sostenere che se queste cure vanno somministrate sotto coercizione legale, allora dovrebbero far parte di una serie di trattamenti che includa altre opzioni di comprovata efficacia.

Neurochirurgia e stimolazione cerebrale profonda

Gli interventi di tipo neurochirurgico per trattare la dipendenza sono invasivi, irreversibili e rischiosi; è difficile fornirne una descrizione diversa. Il ricorso alla neurochirurgia dovrebbe venire scoraggiato a vantaggio di rimedi meno invasivi e di cure psicosociali e farmacologiche di tipo reversibile. Simili raccomandazioni potrebbero essere avanzate per la stimolazione cerebrale profonda, sebbene meno invasiva.

Stimolazione magnetica transcranica

La stimolazione magnetica transcranica è un trattamento neurologico non invasivo che sembrerebbe avere effetti collaterali limitati. Precedenti studi indicano che potrebbe essere efficace nel trattamento della dipendenza (ad esempio riducendo i comportamenti impulsivi o compulsivi), anche se risulta comunque necessario condurre ricerche più approfondite per verificarne sicurezza e capacità.

Neuroimaging

Le tecniche di neuroimmagine (o neuroimaging) rappresentano promettenti strumenti investigativi che già adesso e ancora nel futuro continueranno a far luce sui meccanismi neurobiologici con particolare riguardo al consumo di droga e alla dipendenza. Il loro impiego come metodo di ispezione nella medicina legale o altri scopi è prematuro fin quando i punti di forza e i limiti di queste tecniche non verranno meglio compresi.

Test antidroga

Il test antidroga dovrebbe essere usato allo scopo di monitorare e migliorare le cure per l'individuo tossicodipendente o per proteggere l'intera comunità. L'impiego come forma di punizione extragiudiziaria è eticamente inaccettabile.

I risultati dei test antidroga dovrebbero rimanere privati e confidenziali. L'accesso a tali informazioni dovrebbe essere protetto da terze parti, tra cui le forze dell'ordine, a meno che non venga garantito da un processo legale formale (ad esempio l'ordine di una corte, una citazione in giudizio o altri contesti legali simili) o l'individuo fornisca il pieno consenso in modo totalmente libero e informato.

Cure in regime di detenzione

Il principio di equità nell'accesso alle cure implica che ai detenuti tossicodipendenti venga garantito l'accesso ai trattamenti antidroga e alle misure di minimizzazione dei danni che siano di aiuto nel proteggere la loro salute. Le cure accessibili ai detenuti dovrebbero riflettere le disponibilità riservate alla comunità intera. Per gli individui dipendenti da oppiacei questo in genere implica in tutta l'UE qualche forma di trattamento con farmaci sostitutivi. I detenuti dovrebbero inoltre avere la possibilità di accedere ai test HIV e HCV volontari e alle consulenze.

Esistono obiezioni sia di tipo medico che etico nei riguardi della disintossicazione da oppiacei forzata e non controllata, soprattutto per i soggetti a cui era stato assegnato un trattamento di mantenimento precedentemente all'incarcerazione.

Un principio generale, anch'esso con risvolti tanto etici quanto medici, è che una simile protezione della privacy dovrebbe essere adottata per i detenuti così come per il resto della popolazione.

Cure durante la gravidanza

Le donne in stato di gravidanza dovrebbero essere coinvolte e incoraggiate ad intraprendere i trattamenti e a ricevere le cure prenatali.

Esistono obiezioni mediche alle cure forzate contro la dipendenza per le donne in stato di gravidanza e le misure in questo ambito potrebbero essere controproducenti, causare danni persino maggiori a mamma e bambino e scoraggiare le donne con problemi di droga a cercare aiuto.

C'è in molti paesi, un bisogno di maggiori investimenti nei programmi di cura studiati per le esigenze delle donne tossicodipendenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Hunt, N. (2003), 'A review of the evidence-base for harm reduction approaches to drug use', (http://www.forward-thinking-on-drugs.org/review2.html accessed on 13 July 2007).
2. Kleinig, J. (2004), 'Ethical issues in substance use intervention', *Substance Use and Misuse* Vol. 39, No 3, pp. 369-98.
3. Nutt, D., King, L. A., Saulsbury, W. and Blakemore, C. (2007b), 'Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse', *Lancet* 369, Issue 9566, pp. 1047-53.

Neuroscienze per educatori

Dieci consigli per il buon uso del nostro cervello: dalle neuroscienze indicazioni pratiche per gli educatori

Francesco A. Bricolo [1]
Elisa Bellamoli [1]
Giovanni Serpelloni [2]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20
[2] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Il termine "neuroscienze" è in grado di evocare pensieri ed emozioni contrastanti. Da una parte, infatti, questo vasto corpus di discipline scientifiche il cui scopo è lo studio del sistema nervoso, viene percepito come lontano ed incomprensibile e, dall'altro, lo si guarda con curiosità ed interesse perché indaga il nostro organo più nobile, il cervello. In questa polarità "distanza-vicinanza" hanno giocato un ruolo importante le tecniche di neuroimaging. Grazie a queste recenti tecnologie sono oggi disponibili immagini con le quali chiunque può "vedere" la struttura del cervello e le aree cerebrali coinvolte in determinate funzioni cognitive.

In questo capitolo, dopo aver descritto la cornice all'interno della quale ci muoviamo, tratteremo i punti di contatto tra le neuroscienze e l'educazione, e descriveremo, poi, alcuni aspetti del funzionamento cerebrale dai quali possiamo ricavare utili indicazioni pratiche.

EDUCAZIONE E NEUROSCIENZE: GLI "ENTUSIASTI" E GLI "SCETTICI"

Negli ultimi anni è stato da più parti proposto un "collegamento" tra le neuroscienze e l'educazione (Goswami 2004).

Nel simposio organizzato dalla "Organization for Economic Co-operation and Development" (OECD) nel 2002 era stato evidenziato che, anche se al momento il ponte tra neuroscienze e intervento educativo era più auspicato che reale, iniziavano tuttavia ad emergere trattamenti derivati da ricerche neuroscientifiche atti a rispondere ai bisogni educativi e riabilitativi speciali (Goswami 2006). Per cercare di affrontare questa questione sono stati realizzati in seguito tre grandi convegni ("Mind, brain and Education Useable Knowledge Conferece" nel 2004 all'Università di Harvard, "International Mind, Brain and Education Summer School" nel 2005 a Erice e "Collaborative Frameworks for Neuroscience and Education" nel 2005 all'Università di Cambridge) dai quali è emerso che il mondo dell'educazione è molto interessato ad ascoltare e comprendere i risultati delle neuroscienze e ad offrire i propri contributi. Un altro aspetto emerso da questi eventi riguarda la modalità di trasmissione delle conoscenze dalle neuroscienze all'educazione e viceversa; sembra che possa essere necessario avere tra i due mondi un mediatore, forse individuabile nello psicologo ad indirizzo cognitivo, che abbia competenze sia nell'ambito delle neuroscienze che in quello educativo (Goswami 2006).

I risultati importanti dalle neuroscienze per il mondo dell'educazione potranno essere usati sia nella preparazione di programmi di insegnamento che nell'identificazione precoce dei bisogni educativi speciali (Goswami 2006).

Inoltre, gli strumenti delle neuroscienze cognitive potranno offrire all'educazione altre possibilità. Tra queste vi sono il monitoraggio e il confronto degli effetti di vari tipi di stimoli educativi sull'apprendimento, un incremento nella comprensione delle differenze individuali nell'apprendimento e la possibilità di scegliere la via per offrire gli stimoli migliori al singolo educando (Goswami 2006). Le neuroscienze potrebbero dare, dunque, contributi importanti all'agire educativo (Moro & Filippi 2010).

Esiste un contrasto evidente tra gli "entusiasti", cioè coloro che dai risultati delle ricerche scientifiche tendono ad estrapolare "ricette" per l'educazione dei bambini, dandone per certa l'applicabilità, e gli "scettici" che, al contrario, evidenziano con fermezza che le conoscenze sul cervello in nostro possesso non permettono ancora di sviluppare trattamenti o programmi educativi (Bruer 2002). Questi ultimi denunciano la generalizzazione, la semplificazione e l'ingiustificata estrapolazione dei risultati effettuata dagli "entusiasti". Effettivamente, talvolta accade che alcuni dati emersi da ricerche molto specifiche vengano interpretati in maniera estremamente estensiva e divulgati senza la dovuta precisione, creando false credenze circa il funzionamento cerebrale. Tali credenze arrivano a volte ad indirizzare percorsi educativi e rieducativi che vantano un fondamento scientifico, che in realtà non hanno.

Per fare riferimento ad alcune errate interpretazioni dei risultati di ricerche scientifiche che sono rapidamente diventate opinioni e conoscenze comuni (ad esempio, i concetti di lateralizzazione cerebrale e periodo critico) è stato coniato il termine "neuromito", utilizzato per la prima volta durante il simposio dell'OECD del 2002 (Hall 2005).

L'impatto che le informazioni provenienti dalle neuroscienze hanno sulla società civile e sulla politica è tale che alcuni ricercatori si sono già posti il problema della "comunicazione" dei risultati delle ricerche. Una volta prodotta un'informazione, infatti, i ricercatori debbono essere in grado di "comunicare" questa informazione.

Un gruppo di ricerca australiano ha pubblicato recentemente un articolo (Carter et al. 2010) nel quale si esplicita il bisogno d'interpretare con umiltà le informazioni provenienti dalla neurobiologia.

Lo stesso gruppo di ricercatori qualche anno fa ha affrontato le questioni neuroetiche nell'ambito delle tossicodipendenze (Hall et al. 2004, 2008). Con il termine "neuroetica" si vuole intendere le questioni etiche che riguardano le neuroscienze.

Nel libro di Paolo Legrenzi e Carlo Umiltà dal titolo "Neuro-mania". Il cervello non spiega chi siamo" pubblicato nel 2009, gli autori sostengono che le attuali conoscenze sul cervello non permettono ancora di spiegare chi siamo. La nostra conoscenza del funzionamento cerebrale è infatti molto limitata, anche se le informazioni che abbiamo sono preziose.

IL PONTE TRA LE NEUROSCIENZE E L'EDUCAZIONE: LA PLASTICITÀ CEREBRALE

Dopo aver descritto la cornice all'interno della quale ci muoviamo, al fine di poter dare il giusto peso alle conoscenze provenienti dalla ricerca neuroscientifica, possiamo iniziare a parlare dei punti di contatto tra le neuroscienze e l'educazione. Bisogna precisare che, in realtà, molti concetti non sono assolutamente nuovi ma provengono dalla psicologia, come ad esempio, la "teoria dell'attaccamento", formulata da Bowlby nel 1969; oggi, però, abbiamo delle conoscenze maggiori a livello neuroanatomico e neurofisiologico, tali da spiegare, ad esempio, perché un bambino deprivato delle cure adeguate non ha uno sviluppo cerebrale nella norma.

Il fenomeno che consente di creare un ponte tra il mondo dell'educazione e quello delle neuroscienze è la "plasticità cerebrale". Con questo termine ci si riferisce al fatto che l'organizzazione del sistema nervoso non è "fissata" alla nascita, ma è passibile di modificazioni (Mazzucchi 2006). Le sinapsi, infatti, possono modificarsi (rafforzarsi, scomparire o formarsi ex novo) per tutta la vita.

Veniamo al mondo solo con una certa quantità di circuiti neurali prestabiliti, che controllano funzioni vitali come il battito cardiaco e la respirazione. Queste connessioni vengono definite "indipendenti dall'esperienza". Altre parti del cervello, invece, sono incomplete alla nascita, in attesa che un'esperienza esterna ne diriga lo sviluppo. Questa rete di connessioni, che vengono chiamate "in attesa di esperienza" (experience expectant), è correlata ad aree cerebrali come quelle che regolano l'acutezza della vista e, sembrerebbe, l'acquisizione del linguaggio. Vi sono, poi, le connessioni "dipendenti dall'esperienza": quello che impariamo durante la vita dà come risultato delle modificazioni fisiche del cervello, e queste modificazioni sono uniche per ciascun individuo.

LE BASI CELLULARI DELL'APPRENDIMENTO

Eric Kandel ha ricevuto il premio Nobel nel 2002 per aver contribuito alla comprensione delle basi cellulari del processo di apprendimento del cervello umano. Kandel ha dimostrato che quando una persona impara qualcosa, le connessioni nel suo cervello cambiano, e che l'acquisizione di informazioni implica sempre l'alterazione fisica della struttura dei neuroni che prendono parte al processo. Questi cambiamenti fisici determinano l'organizzazione e la riorganizzazione funzionale del cervello.

Ciò che facciamo nella vita modifica a livello fisico l'aspetto del nostro cervello, quindi, similmente ad un muscolo, il cervello più si allena e più complesso diventa.

I fattori ambientali e l'apprendimento danno origine a nuove capacità individuali in quanto modificano o l'ef-

ficacia o le connessioni anatomiche delle vie nervose preesistenti (Kandel 2003). Anche le alterazioni mentali che sono più strettamente legate a fattori sociali devono avere un correlato biologico in quanto è l'attività cerebrale stessa che viene modificata. Perciò, se gli interventi di tipo sociale o psicologico, come l'aiuto della famiglia e degli amici o la psicoterapia, si rivelano utili, lo sono in quanto agiscono sul cervello e, con ogni probabilità, sull'efficacia delle connessioni fra le cellule nervose.

LO SVILUPPO

Quando si parla di sviluppo non ci si riferisce ad un processo lineare ed omogeneo, bensì ad un complesso divenire di diverse variabili endogene che si intersecano, a loro volta, con variabili ambientali. Lo sviluppo avviene attraverso interazioni dinamiche tra l'organico (potenzialità e vulnerabilità) e l'esperienziale (funzionale o disfunzionale) per dar luogo a transazioni sistemiche. Di conseguenza un individuo non può giungere all'autodeterminazione se non gradualmente, dinamicamente, in relazione alle fasi di sviluppo e in sinergia sistemica tra dotazione biologica ed esperienze vissute.

In altre parole, dall'interrelazione dinamica tra cervello (fisiologia, biologia, genetica) e ambiente (socio-educativo e affettivo) dipendono tempi, modi e qualità dello sviluppo individuale in quanto incessante relazione dinamica tra le diverse dimensioni di ciò che è interno al soggetto e le diverse dimensioni di ciò che lo circonda (esperienza). Non c'è individuo senza interazioni a tutti i livelli: in questo universo relazionale rientra a pieno titolo il rapporto tra adulti e bambini o ragazzi.

IL RUOLO DEGLI EDUCATORI

Considerando che lo sviluppo umano è dato dal più o meno armonioso incontro del substrato organico con l'ambiente di relazione dell'individuo, il ruolo dell'adulto è fungere da mediatore saggio, maturo, consapevole, tra questi due habitat. In altre parole, l'intervento educativo deve far sì che possa aver luogo questo incontro fisiologico e dinamico nel modo migliore, predisponendo per quanto possibile un ambiente stimolativo adeguato all'espressione delle potenzialità innate. Per questo motivo è importante che genitori, insegnanti ed educatori conoscano bene lo sviluppo neurofisiologico. L'educazione non deve limitarsi a fornire dati di conoscenza (informazione) ed a permettere la formazione, ma deve rappresentare lo strumento elettivo dello sviluppo dell'individualità, dato dall'incontro tra natura e cultura. Genitori, insegnanti e educatori hanno un ruolo importantissimo in questo processo di sviluppo, un ruolo complesso e di grande responsabilità, soprattutto nella fase storica attuale in cui emerge una terza dimensione nelle relazioni umane, quella virtuale.

Come abbiamo visto precedentemente, possiamo dire che lo sviluppo fisico del cervello è in buona parte esperienze-dipendente e la principale fonte di esperienza per ogni bambino proviene dal tipo di accudimento che riceve e dall'attaccamento che stabilisce con chi si prende cura di lui. Nella prima fase di sviluppo, quindi, allorquando il bambino vive soprattutto di emozioni, il ruolo dell'adulto è quello di permettere il radicarsi di un solido attaccamento che porti il bambino ad avere sicurezza in se stesso. Se l'adulto che si occupa del bambino è presente, disponibile, accogliente, empatico, ossia se sa rispondere con coerenza e costanza ai bisogni affettivi e materiali del bambino, darà luogo ad un attaccamento sicuro che consentirà al bambino di essere sereno e capace di distaccarsi dalla figura di accudimento per iniziare i primi processi di autonomia-esplorazione.

I neonati e i bambini non hanno una conoscenza estesa del mondo, ma sanno molto sul modo in cui ottenerla. Anche loro non imparano tramite una passiva reazione all'ambiente, bensì apprendono tramite una verifica attiva condotta attraverso osservazione, ipotesi, esperimento e conclusioni. Questo approccio scientifico è consentito da specifiche aree del cervello.

I bambini sono esploratori naturali mossi da una forte spinta, quindi, gli adulti devono cercare di metterli nelle migliori condizioni per l'esplorazione.

Nell'esperienza intersoggettiva, il cervello continua ad acquisire informazioni utili alla plasticità neuronale, ad aumentare quell'arborizzazione dendritica che andrà a vicariare anche la diminuzione dei neuroni conseguente all'invecchiamento, permettendo all'individuo di rimanere giovane nel proprio cervello attivo, recettivo, desideroso di conoscere e di sperimentarsi nell'intero arco della sua esistenza.

INDICAZIONI PRATICHE

John Medina è il direttore del Brain Center for Applied Learning Research della Seattle Pacific University. Questo neuroscienziato ha pubblicato recentemente (2010) un libro molto divulgativo dal titolo "Il cervello. Istruzioni per l'uso" in cui afferma che raramente gli scienziati che studiano il cervello dialogano con educatori, insegnanti, provveditori agli studi, e professionisti del mondo del lavoro, e di conseguenza le scoperte sullo sviluppo e sul funzionamento cerebrale non arrivano ad apportare il loro contributo concreto nei luoghi in cui potrebbero essere utilmente applicate.

La maggior parte delle persone non ha idea di come funzioni il cervello, per questo motivo Medina si è posto l'obiettivo di presentare, in modo divulgativo, alcuni aspetti relativi al funzionamento cerebrale che chiama "regole", di cui illustra il contenuto proveniente dalle

frontiere della ricerca neuroscientifica, proponendo poi alcune idee per cercare di capire in che modo la regola in questione possa applicarsi al vivere quotidiano, in particolare a scuola e sul lavoro. Secondo Medina, gli studi scientifici dimostrano principalmente che se si volesse creare un ambiente educativo direttamente antitetico alle attitudini del cervello, probabilmente si progetterebbe qualcosa di simile ad un'aula scolastica; se si volesse, invece, creare un ambiente lavorativo direttamente antitetico alle attitudini del cervello, probabilmente si progetterebbe qualcosa di simile a un ufficio a cubicoli separati. Anche se da decenni lo teniamo rinchiuso in aule ed uffici, in realtà il nostro cervello si era organizzato per sopravvivere in giungle e praterie. Inizialmente, quindi, l'uomo non era avvezzo a stare seduto alla scrivania per otto ore al giorno. Da un punto di vista evoluzionistico, il nostro cervello si è sviluppato con l'allenamento fisico, ed ha ancora un forte desiderio di quel genere di esperienza, specialmente in popolazioni sedentarie come la nostra. Medina afferma che l'esercizio fisico potenzia il cervello e che, quindi, l'integrazione dell'esercizio fisico nelle otto ore di lavoro o di studio sarebbe normale.

I docenti, poi, dovrebbero tenere conto del fatto che la gente non presta attenzione alle cose noiose, e che chi parla ha a disposizione qualche secondo per afferrare l'attenzione del pubblico e soltanto dieci minuti per tenerla viva, dopo i quali occorre fare qualcosa per riguadagnare l'attenzione per altri dieci minuti, magari qualcosa di pertinente anche sul fronte emozionale. Inoltre, il cervello ha bisogno di pause. Quando ci si sente stanchi nel pomeriggio è perché il cervello desidera un po' di sonno ed assecondandolo con un sonnellino si potrebbe essere più produttivi dopo il risveglio. Anche un adeguato riposo notturno condiziona l'agilità mentale del giorno successivo. Un cervello stressato non impara e non lavora come dovrebbe. Gli insegnanti e i datori di lavoro dovrebbero, dunque, tenere ben presente che una persona stressata è notevolmente meno produttiva.

Tabella 1.

ASPETTO	DESCRIZIONE
1 Evoluzione e adattamento	- Siamo in grado di adattarci all'ambiente - Solo l'uomo è in grado di costruire simboli
2 L'esercizio fisico	- La struttura del nostro organismo ci predispone all'attività fisica - L'attività fisica migliora la nostra capacità di pensare - L'attività fisica regolare e aerobica diminuisce il rischio di diverse malattie
3 L'attenzione	- Svolgere più compiti contemporaneamente non aiuta - Funziona meglio la nostra capacità deduttiva che l'osservazione dei dettagli - Chi ascolta una persona che parla mantiene l'attenzione per circa una decina di minuti, dopo di che se l'oratore non trova il modo di richiamare l'attenzione, essa diventa discontinua
4 La memoria	- Le informazioni che registriamo nella memoria a breve termine per la maggior parte scompaiono nel giro di pochi minuti; quelle che sopravvivono a questo periodo vengono ricordate - La memoria a lungo termine si forma attraverso il "dialogo" tra la corteccia e l'ippocampo - La memoria a lungo termina funziona bene quando le informazioni vengono ripetute
5 Il riposo	- Il cervello è in continua azione, anche durante il sonno - Il sonno è un bisogno primario - Un cattivo sonno compromette le nostre funzioni cognitive
6 Lo stress	- Il nostro cervello è programmato per creare risposte immediate, come ad esempio difendersi da un'aggressione - Lo stress cronico è ritenuto la causa di disturbi di diverso genere
7 I sensi	- I nostri sensi si sono evoluti per agire assieme; se stimoliamo più sensi miglioriamo l'apprendimento
8 La vista	- La vista è il nostro senso predominante e assorbe metà delle risorse del nostro cervello

ASPETTO	DESCRIZIONE
	- La visione è un processo complesso che parte dall'occhio, percorre i nervi e arriva alla corteccia - Il nostro apprendimento avviene per la maggior parte con la vista
9 Il genere	- Il genere maschile e il genere femminile si distinguono per il cromosoma X, il maschio è XY e la femmina XX; è il maschio che determina il sesso del figlio aggiungendo o la X o la Y - Le donne sono più complesse degli uomini; i loro cromosomi X provengono sia dal padre che dalla madre, mentre il cromosoma X del maschio è solo della madre - Uomini e donne rispondono in modo diverso allo stress acuto
10 L'esplorazione	- I neonati e i bambini non hanno una conoscenza estesa del mondo, ma sanno molto sul modo in cui ottenerla. Essi sono esploratori naturali mossi da una forte spinta - Non impariamo tramite una passiva reazione all'ambiente, bensì tramite una verifica attiva condotta attraverso osservazione, ipotesi, esperimento e conclusioni. Questo approccio scientifico è consentito da specifiche aree del cervello.

Alcuni aspetti del funzionamento del nostro cervello.

Un aspetto di cui dovrebbe essere consapevole chi si occupa di insegnamento è che l'apprendimento è più facilitato quando vengono stimolati più sensi contemporaneamente, anche se la vista è sempre la modalità sensoriale predominante. Un'altra regola per l'apprendimento è che se vogliamo ricordare una cosa dobbiamo ripeterla per consolidarla nella memoria, da dove poi la richiameremo nel momento in cui dovremo ripetere quel concetto.

Un altro libro interessante per gli educatori, sulle modalità di apprendimento del cervello, è "The learning brain. Lesson for educators", scritto da Sarah-Jayne Blakemore e Uta Frith (2005). Il testo al momento è solo in lingua inglese e questo costituisce ovviamente un impedimento importante alla sua diffusione in Italia.

Sono davvero molte le pubblicazioni che offrono consigli educativi su come utilizzare meglio il proprio cervello e, negli ultimi tempi, alcune aziende hanno prodotto anche alcuni giochi che si propongono come "allenamento" del cervello. Non sempre però queste indicazioni su come usare il cervello vengono forniti da persone preparate e, quindi, è doveroso informarsi sulle fonti. Poiché attualmente non ne sappiamo abbastanza per poter scrivere ricette, possiamo guardare scetticamente qualunque asserzione proveniente dall'ambito delle neuroscienze che pretenda di dire senza mezzi termini come diventare genitori, insegnanti o studenti migliori.

È sicuramente utile, però, essere al corrente delle informazioni che giungono dalle frontiere della ricerca neuroscientifica, che possono esserci di aiuto nello svolgimento dei nostri ruoli.

CONCLUSIONI

Considerando la velocità con cui la comunità scientifica produce aggiornamenti nell'ambito, per esempio, della maturità cerebrale, l'aggiornamento deve essere continuo. Proprio riguardo alla formazione e all'aggiornamento è importante fissare alcuni punti.

L'educatore che sceglie di orientare la sua formazione verso le neuroscienze si troverà ad acquisire informazioni che lo aiuteranno a "motivare" le sue scelte educative. Questo è indubbiamente uno dei più grandi vantaggi che le neuroscienze offrono all'educatore.

Nello stesso tempo i formatori degli educatori si trovano a dover coniugare la prudenza dovuta all'audacia necessaria. Quanto è stato detto precedentemente riguardo alcuni aspetti etici e comunicativi delle neuroscienze deve costituire la cornice all'interno della quale organizzare la formazione.

Oltre che agli educatori, le neuroscienze stanno fornendo informazioni importanti anche a psicologi e psichiatri. Mentre ad oggi la diagnosi psichiatrica viene fatta attraverso il colloquio, l'osservazione e con l'ausilio di test o questionari, probabilmente nel futuro lo psichiatra potrà confermare o meno la sua diagnosi utilizzando anche strumenti quali la Risonanza Magnetica funzionale (Yang et al. 2010).

Nel complesso, dunque, le neuroscienze possono essere utili sia gli operatori che a vario titolo lavorano nell'ambito educativo che ai clinici nel loro setting ospedaliero o ambulatoriale.

BIBLIOGRAFIA

1. Blakemore S.J., Frith U. The learning brain. Lessons for education (2005) Blackwell Publishing.
2. Bruer J.T., Avoiding the pediatrician's error: how neuroscientists can help educators (and themselves), "Nature Neuroscience", 2002, Suppl. 5, 1031-1033.
3. Carter A, Hall WD. The need for more explanatory humility in addiction neurobiology. Addiction. 2010 May; 105(5):7 90-1; discussion 795-6.
4. Goswami U., Neuroscience and education, "British Journal of Education Psychology" 2004, 74:1-14.
5. Goswami U., Neuroscience and education: from research to practice?, "Nature Reviews Neuroscience, online 12 April, 2006.
6. Hall J., Neuroscience and Education. A Review of the contribution of brain science to teaching and learning, "SCRE (The Scottish Council for Research in Education)", February 2005.
7. Hall W, Carter L, Morley KI. Neuroscience research on the addictions: a prospectus for future ethical and policy analysis. Addict Behav. 2004 Sep; 29(7): 1481-95.
8. Hall W.D., Gartner C.E., Carter A. The genetics of nicotine addiction liability: ethical and social policy implications. Addiction. 2008 Mar; 103(3): 350-9. Epub 2008 Jan 8.
9. Kandel E.R., Schartz J.H., Jessell T.M. Principi di neuroscienze 2003 , Casa editrice Ambrosiana, Legrenzi P., Umiltà C. Neuro-mania. Il cervello non spiega chi siamo (2009) Il Mulino, Bologna
10. Legrenzi P., Umiltà C. Neuro-mania. Il cervello non spiega chi siamo (2009) Il Mulino, Bologna.
11. Mazzucchi A. (a cura di) La riabilitazione neuropsicologica. Premesse teoriche e applicazioni cliniche (2006) Masson, Milano.
12. Medina J. Il cervello. Istruzioni per l'uso (2010) Bollati Boringhieri, Torino.
13. Moro V., Filippi B. La plasticità cerebrale. Alle radici del cambiamento (2010) SEID, Firenze.
14. Yang T.T., Simmons A.N., Matthews S.C., Tapert S.F., Frank G.K., Max J.E., Bischoff-Grethe A., Lansing A.E., Brown G., Strigo I.A., Wu J., Paulus M.P. Adolescents with major depression demonstrate increased amygdala activation. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010 Jan; 49(1): 42-51.

Il cervello dell'adolescente è "sbilanciato" verso la ricerca del piacere con diversi gradi di vulnerabilità alla dipendenza: fondamenti neuropsicologici per educatori

Francesco A. Bricolo [1]
Giada Zoccatelli [2]
Giovanni Serpelloni [3]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona
[2] Servizio di Neuroradiologia, Ospedale Civile Maggiore di Verona
[3] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

INTRODUZIONE

Partendo dal fatto che gli studi sulla maturità cerebrale hanno dimostrato che durante la preadolescenza e l'adolescenza si verificano eventi quali la mielinizzazione, la sinaptogenesi e il pruning sinaptico e che la corteccia cerebrale arriva alla sua piena maturità dopo il 20° anno di vita, alcuni gruppi di ricerca hanno iniziato a domandarsi come questi eventi modifichino alcune funzioni cerebrali come ad esempio la capacità di prendere decisioni e di gestire il rischio. L'ipotesi di partenza è che se gli adolescenti non hanno ancora ultimato lo sviluppo dei circuiti neurali frontali, necessari al controllo degli impulsi, mettendo davanti allo stesso stimolo adulti ed adolescenti si dovrebbe vedere una differenza.

Una delle istituzioni che ha maggiormente investito in questa linea di studi è il National Institute of Health (NIH) degli Stati Uniti che da anni finanzia importanti progetti di ricerca nell'ambito della maturità cerebrale. Un

Tabella 1.

DIMENSIONI	DESCRIZIONE
Giedd J.N.	Brain Imaging Unit, Child Psychiatry Branch NIMH, 10 Center Drive, MSC 1367 Bethesda, MD 20892, USA
Ernst M.	Mood and Anxiety Disorders Program, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, 15K North Drive, Bethesda, MD 20892-2670, USA
Casey B.J.	The Sackler Institute for Developmental Psychobiology, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York 10021, USA
Galvan A.	The Sackler Institute for Developmental Psychobiology, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York 10021, USA
Bjork J.M.	Laboratory of Clinical Studies, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism-National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892-7003, USA
Crone E.A.	Crone EA Leiden University Institute for Psychological Research, The Netherlands

Autori e istituzioni di appartenenza.

esempio di questo lavoro è certamente il "Brain Development Study" (http://intramural.nimh.nih.gov) diretto dal dottor Jay Giedds. Dalla tabella n. 1 si evince che la maggior parte dei gruppi di ricerca che hanno indagato questi aspetti si trovano negli Stati Uniti.

Partendo da una prima mappatura delle aree corticali coinvolte nella maturazione cerebrale, verranno poi presentati a titolo esemplificativo alcuni studi che mostrano la differenza tra adulti e soggetti in età evolutiva.

Mappatura delle aree corticali coinvolte nella maturazione cerebrale

In una forzata sintesi potremmo identificare almeno quattro aree cerebrali che compaiono in molti studi: la corteccia orbitofrontale (OFC), la corteccia ventrolaterale (VLPFC) e dorsolaterale (DLPFC) del lobo frontale e la corteccia cingolata (CC) (Tabella n. 1). La corteccia cingolata viene inoltre distinta nella parte anteriore (ACC), dorsale (dACC) e rostrale (rACC).

Tabella 2.

DIMENSIONI	FIGURA	ACRONIMO	BROADMAN	TAILRACH
Corteccia orbitofrontale	1	OFC	11+12+13+14	5 45 -18
Corteccia prefrontale ventrolaterale	2	VLPFC	47	-25 17 -3
Corteccia prefrontale dorsolaterale	3	DLPFC	9/10	-14 58 -8
Corteccia cingolata	4	ACC	24	6 32 9

Nella colonna di sinistra il nome in italiano e per esteso dell'area corticale, nella seconda colonna la figura di riferimento dove è rappresentata la parte ci corteccia, nella terza colonna l'acronimo in lingua inglese, nella quarta colonna l'area di Broadman e nella colonna di destra le coordiate di Tailrach.

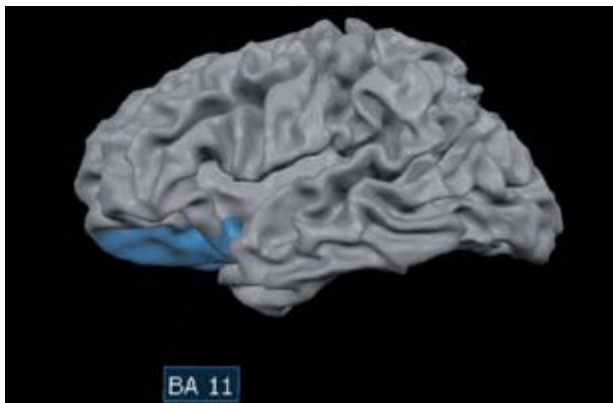



Figura 1.
Rappresentazione della superficie laterale dell'emisfero sinistro. In azzurro viene evidenziata la corteccia orbito frontale.

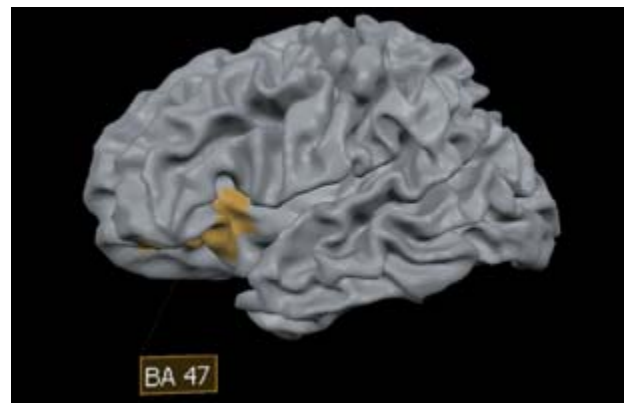



Figura 2.
Rappresentazione della superficie laterale dell'emisfero sinistro. In giallo scuro viene evidenziata la corteccia prefrontale ventrolaterale

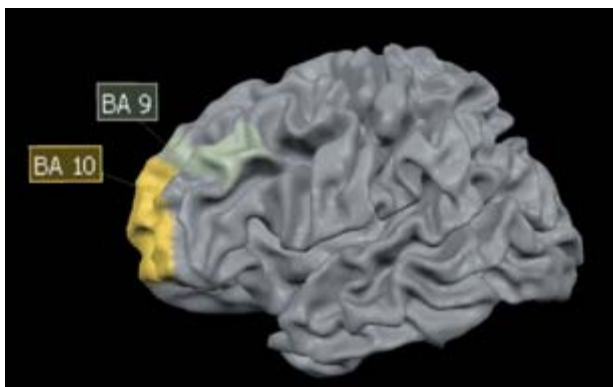



Figura 3.
Rappresentazione della superficie laterale dell'emisfero sinistro. In giallo e verde chiaro viene evidenziata la corteccia prefrontale dorsolaterale

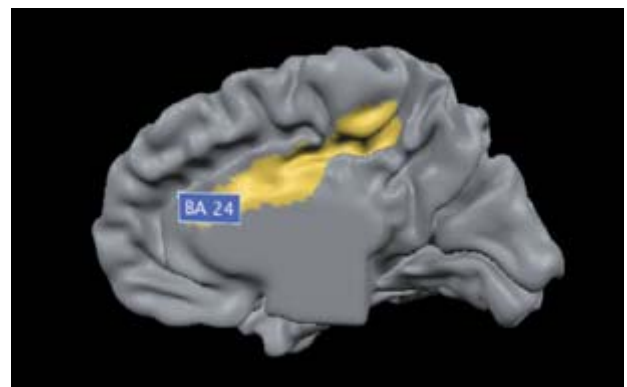



Figura 4
Rappresentazione della superficie mesiale dell'emisfero destro. In giallo viene evidenziata la corteccia cingolata anteriore

L'ORIGINE DELLO "SBILANCIAMENTO"

Secondo gli autori, nel momento in cui si chiede di compiere una scelta rischiosa l'adulto attiva maggiormente le aree frontali rispetto all'adolescente. La corteccia frontale nell'adulto ha il ruolo di controllore delle azioni e di previsione delle conseguenze. Questi dati confermano i risultati ottenuti precedentemente dallo stesso gruppo (Ernst M 2005).

Nell'anno successivo a quello in cui è stato pubblicato lo studio di Monique Ernst (Eshel N, 2007), il gruppo di ricerca del dottor Casey propone un importante documento nel quale si tenta di sintetizzare, per quanto possibile, le attuali conoscenze sul cervello degli adolescenti.

Le diverse aree cerebrali maturano in fasi temporalmente distinte, e questo avrebbe importanti ripercussioni sul comportamento.

Come risulta evidente dalla figura n. 5 la maturazione del nucleo accumbens (NA) e della corteccia prefrontale (PFC) avvengono in tempi diversi. Il NA infatti matura prima della PFC. Il grafico B in figura 6 mostra con un diagramma cartesiano lo sviluppo funzionale della PFC (linea grigia) e di un nucleo sottocorticale, il NA (linea rossa), in base all'età dell'individuo. Le due linee durante l'adolescenza restano separate (spazio indicato dalla freccia) per ricongiungersi solo all'inizio dell'età adulta (20-21 anni d'età). Mentre la PFC segue uno sviluppo continuo e lineare nel tempo della sua funzionalità, il NA raggiunge il picco maturativo già durante l'adolescenza.

LA DIFFERENZA TRA SOGGETTI ADULTI E IN ETÀ EVOLUTIVA

Il gruppo della dottoressa Monique Ernst (Eshel N, 2007) ha organizzato uno studio per dimostrare come la capacità di prendere decisioni e di gestire il rischio si modifichi con l'età. Secondo gli studiosi nel cervello degli adolescenti esiste uno sbilanciamento verso la polarità del piacere, dovremmo quindi osservare delle differenze tra l'adulto e il soggetto in età evolutiva durante lo svolgimento di identici compiti decisionali.

L'immagine in figura n. 4 (immagine B) si riferisce al segnale BOLD, ossia alla modificazione del livello di ossigenazione sanguigna delle aree OFC, VLPFC, e DLPFC in un gruppo di adulti e adolescenti. Il grafico mostra con chiarezza (immagine B) come il gruppo degli adulti (barre nere) e quello degli adolescenti (barre bianche) differiscono nell'attivazione funzionale cerebrale. La figura n. 5, mostra questa la differenza nella ACC sinistra.

VULNERABILITÀ

Se dunque la maturità cerebrale con i suoi tempi, i suoi eventi e le sue regole riguarda tutti i soggetti in età evolutiva, esiste per ogni ragazzo un profilo di vulnerabilità che a sua volta varia nel tempo. Uno dei dati ormai comunemente accettati dalla comunità scientifica riguarda la presenza dei disturbi del comportamento come fattore di rischio per lo sviluppo di una tossicodipendenza.

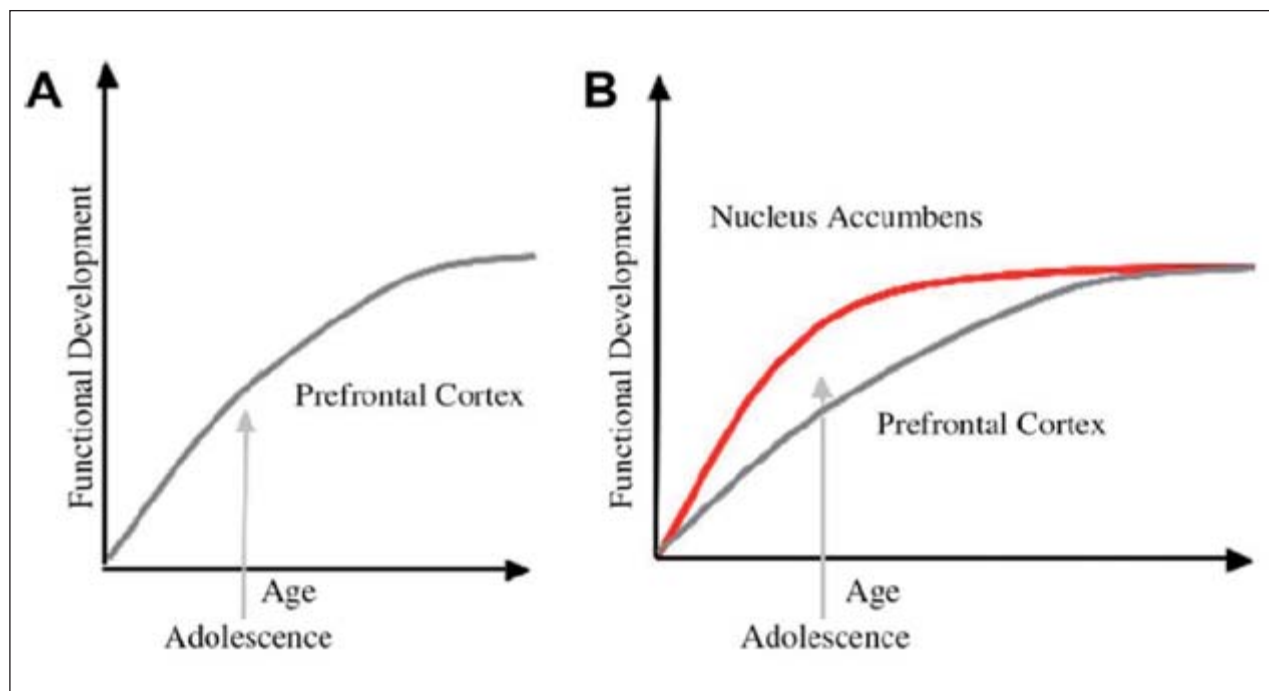



Figura 5.

Il grafico A si riferisce esclusivamente alla evoluzione della corteccia prefrontale mentre la figura B mostra la differenza tra l'evoluzione della corteccia prefrontale e del nucleo accumbens

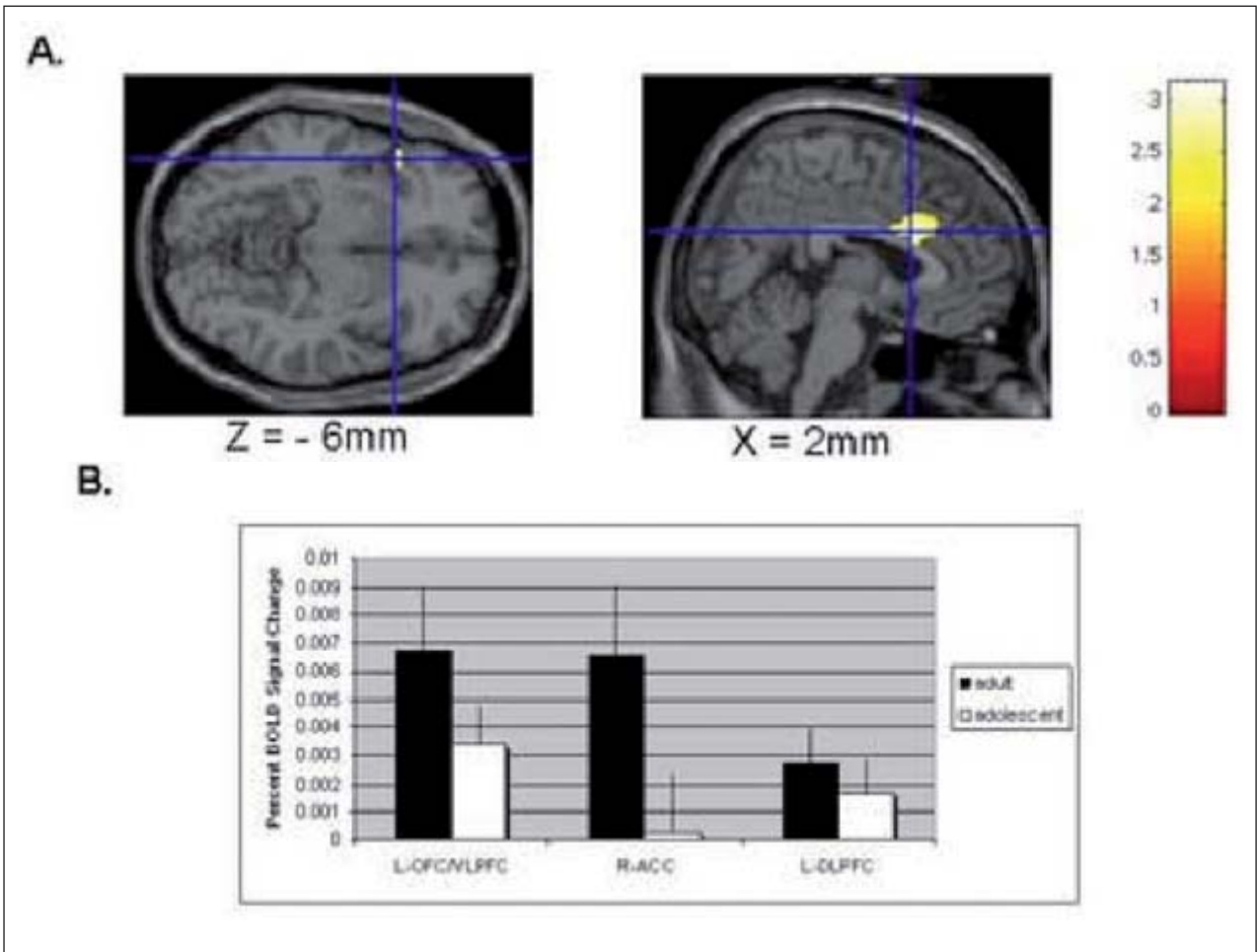



Figura 6.
Differenza tra adolescenti e adulti nell'attivazione del segnale BOLD delle aree corticali OFC, VLPFC, DLPFC, (Eshel N, 2007).

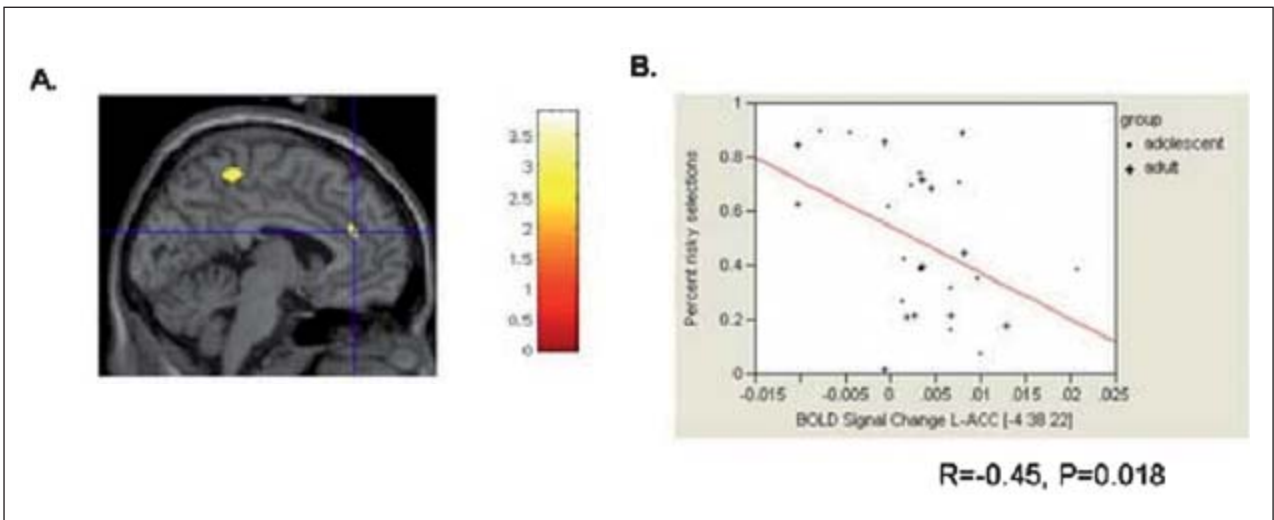



Figura 7.
Differenza tra adolescenti e adulti nell'attivazione del segnale BOLD nella parte sinistra della corteccia cingolata anteriore (Eshel N, 2007).

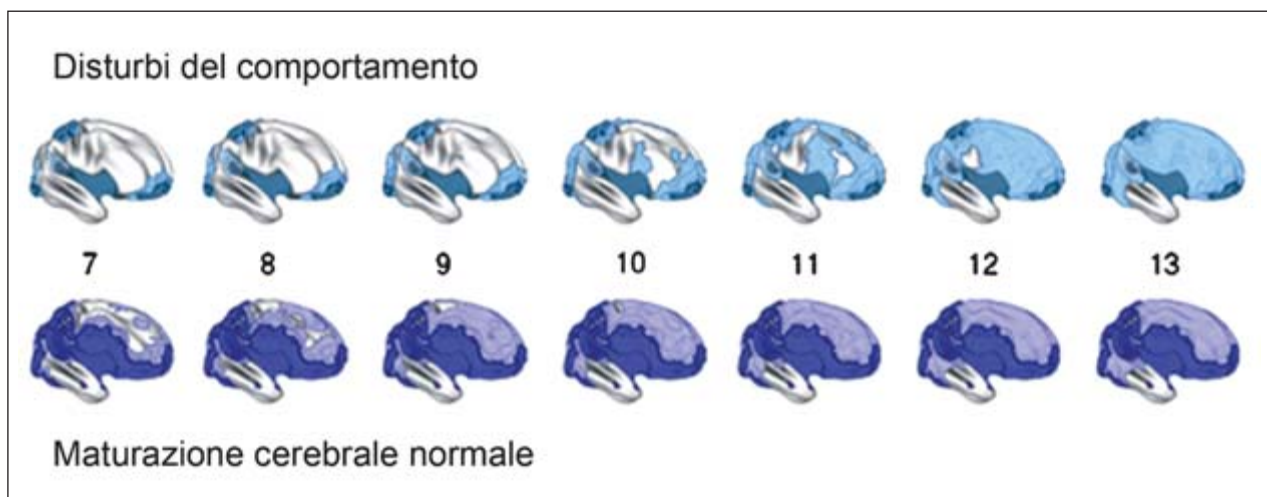



Figura 8.

National Institute of Health (NIH). Nella parte superiore l'andamento della maturazione corticale (azzurro chiaro) di soggetti in età evolutiva con disturbi comportamentali dai 7 ai 13 anni di età. Nella parte inferiore l'andamento della maturazione corticale in soggetti della stessa età ma sani.

Oggi per esempio sappiamo che la maturità corticale di soggetti con disturbi del comportamento avviene con tempi diversi dai soggetti sani.

La dottoressa Adriana Galvan, ricercatrice del gruppo di James Casey, nel 2006 pubblica un contributo dal titolo interessante "Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents". Si tratta di uno studio che mostra come lo sviluppo precoce del nucleo accumbens rispetto alla corteccia orbitofrontale possa spiegare almeno in parte perché gli adolescenti attuano comportamenti a rischio (Fig. n. 8). Per quanto lo studio sia abbastanza complesso e articolato, il dato che risulta con maggiore chiarezza è ben sintetizzato nel titolo. Risulta infatti evidente che il sistema limbico matura prima del sistema corticale. Questa differenza spiega perché gli adolescenti siano "sbilanciati" verso il piacere. Il sistema limbico comprende alcune regioni del diencefalo e del telencefalo che "coordinano le afferenze sensoriali con le reazioni corporee e le necessità viscerali" (Papez 1989) e che "rappresentano il luogo di origine delle emozioni" (Fulton 1951). Essendo maturo per primo il sistema limbico ha ovviamente più "potenza" rispetto al sistema corticale.

DUE PUNTI DI RIFERIMENTO PER INTERPRETARE L'ETÀ EVOLUTIVA

Quello che emerge con sufficiente chiarezza dai dati riportati in queste pagine e da altri che sono stati trala-

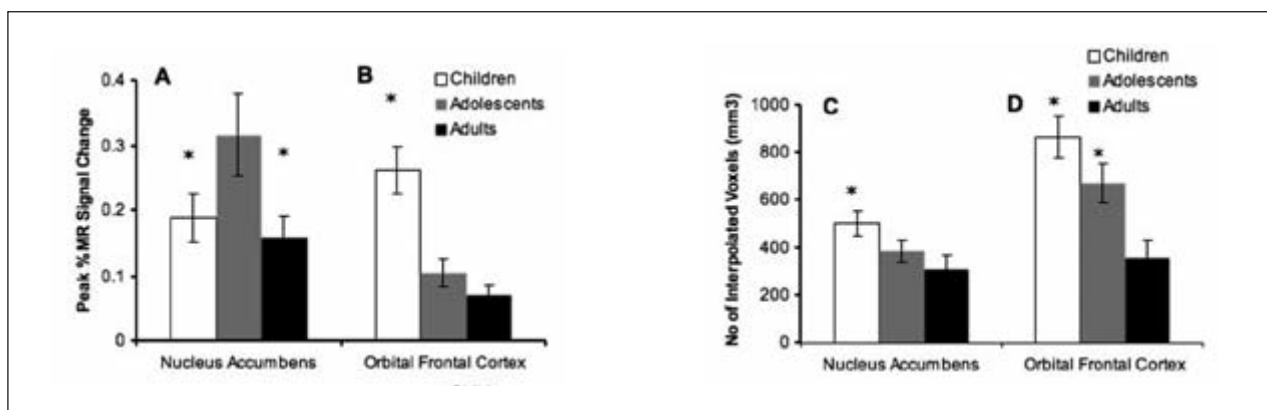



Figura 9.

Adriana Galvan (2006). Nel grafico **A** gli adolescenti attivano il NA molto più dei bambini e degli adulti. Nel grafico **B** sono invece i bambini ad attivare maggiormente l'OFC mentre adulti e adolescenti sono quasi a pari merito. Nei grafici **C** e **D** i bambini attivano il NA e la OFC più di adolescenti e adulti.

Nel 2007, gli stessi ricercatori pubblicano un ulteriore indagine che riguarda lo stesso tema cioè come la gestione del rischio varia nell'infanzia, nell'adolescenza e nell'età adulta. Secondo gli autori i risultati dello studio confermano che durante l'adolescenza alcuni individui più di altri sono portati a produrre comportamenti a rischio. Questo si spiega da una parte come dovuto allo sbilanciamento verso il piacere dato dalla precoce maturazione del sistema limbico, dall'altra come una predisposizione individuale. La revisione della letteratura che James Casey e il suo team hanno pubblicato nel 2005 mostra come l'impulsività sia legata all'immaturità della VLPFC, e che al maturare di questa area corrisponde una diminuzione dell'impulsività.

sciati (Bjork JM 2004; 2007, 2008, 2009) è che gli studi sulla maturazione del cervello hanno creato una sorta di "entusiasmo" che rischia di creare confusione. Si può infatti essere portati a utilizzare come punto di riferimento per interpretare l'età evolutiva la maturità cerebrale tralasciando il modello della vulnerabilità. I ricercatori che sono stati citati in queste pagine sono molto chiari in proposito e indicano come punti di riferimento due principi: la maturità cerebrale e la vulnerabilità.

Se in generale tutti gli adolescenti assumono maggiori rischi a causa di un naturale "sbilanciamento" che la maturazione precoce del sistema limbico comporta rispetto alla corteccia, bisogna considerare anche la presenza di fattori di rischio, cioè il concetto di "vulnerabilità".

Alla base di questo concetto c'è una teoria, secondo la quale esiste una variabilità individuale che assieme alla maturità cerebrale può spiegare il fatto che alcuni adolescenti siano particolarmente a rischio nell'assumere comportamenti pericolosi o devianti.

CONCLUSIONI

Tentando una sintesi conclusiva possiamo definire tre aspetti fondamentali sulla maturità e vulnerabilità cerebrale:

– Aggiornamento: è un campo di studio relativamente nuovo nel quale sono impegnati diversi gruppi di ricerca con una intensa produzione scientifica. Coloro che vogliono orientare la propria formazione in questo ambito debbono essere di grado di
– Punti di riferimento: gli studi sulla maturità cerebrale da una parte e sulla vulnerabilità dall'altra sono ritenuti oggi indispensabili punti di riferimento per coloro che lavorando nell'ambito della prevenzione e della diagnosi precoce si trovano a dover identificare soggetti in età evolutiva che siano a rischio per tossicodipendenza
– Motivazione: l'educatore spesso si trovare a dover spiegare e motivare le proprie scelte ai genitori e hai ragazzi. Quanto oggi conosciamo riguardo alla maturità cerebrale e alla vulnerabilità aiuta l'operatore a sostenere le ragioni delle sue scelte.

BIBLIOGRAFIA

1. Bjork J.M., et al Adolescent, adults and rewards: comparing motivational neurocircuity recruitment using fMRI. In press.
2. Bjork J.M., Knutson B., Fong G.W., Caggiano D.M., Bennett S.M., Hommer D.W. Incentive-elicited brain activation in adolescents: similarities and differences from young adults. J Neurosci. 2004 Feb 25; 24(8): 1793-802.
3. Bjork J.M., Knutson B., Hommer DW. Incentive-elicited striatal activation in adolescent children of alcoholics. Addiction. 2008 Aug;103(8):1308-19
4. Bjork J.M., Chen G., Smith A.R., Hommer D.W. Incentive-elicited mesolimbic activation and externalizing symptomatology in adolescents. J Child Psychol Psychiatry. 2009 Dec 11
5. Bjork J.M., Smith A.R., Danube C.L., Hommer D.W. Developmental differences in posterior mesofrontal cortex recruitment by risky rewards. J Neurosci. 2007 May 2; 27(18): 4839-49.
6. Casey B.J., Getza S., Galvan A. The adolescent brain. Dev Rev. 2008; 28(1): 62-77.
7. Casey, B.J., Galvan, A., & Hare, T. (2005). Changes in cerebral functional organization during cognitive development. Current Opinions in Neurobiology, 15, 239-244.
8. Giedd J.N., Blumenthal J., Jeffries N.O., Castellanos F.X., Liu H., Zijdenbos A., Paus T., Evans A.C., Rapoport J.L. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Nat Neurosci. 1999 Oct; 2(10): 861-3.
9. Ernst M., Nelson E.E., Jazbec S., McClure E.B., Monk C.S., Leibenluft E., Blair J., Pine D.S. Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. Neuroimage 005; 25: 1279-1291.
10. Ernst M., Korelitz K.E. Cerebral maturation in adolescence: behavioral vulnerability Encephale. 2009 Dec; 35 Suppl 6: S182-9.
11. Eshel N., Nelson E.E., Blair R.J., Pine D.S., Ernst M. Neural substrates of choice selection in adults and adolescents: development of the ventrolateral prefrontal and anterior cingulate cortices. Neuropsychologia. 2007 Mar 25; 45(6): 1270-9. Epub 2006 Nov 22.
12. Ernst M., Nelson E.E., Jazbec S., McClure E.B., Monk C.S., Leibenluft E., Blair J., Pine D.S. Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. Neuroimage. 2005 May 1; 25(4): 1279-91.
13. Galvan A., Hare T.A., Parra C.E., Penn J., Voss H., Glover G., et al. Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. Journal of Neuroscience 2006; 26: 6885-6892.
14. Galvan A., Hare T., Voss H., Glover G., Casey B.J. Risk-taking and the adolescent brain: Who is at risk? Developmental Science 2007; 10: F8-F14.
15. Smith B.W., Mitchell D.G., Hardin M.G., Jazbec S., Fridberg D., Blair R.J., Ernst M. Neural substrates of reward magnitude, probability, and risk during a wheel of fortune decision-making task. Neuroimage. 2009 Jan 15; 44(2): 600-9. Epub 2008 Aug 27.

Alcol e giovani: cosa fare

Gian Paolo Brunetto [1]

[1] Unità Operativa Medicina delle Dipendenze e Servizio di Alcologia, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

Un dato oggettivo scientificamente dimostrato è che il cervello possiede una vulnerabilità agli effetti tossici dell'alcol (Santhanam P., 2009; Sasaki H., 2009; Taki Y., 2006; Talens-Visconti R., 2010).

L'O.M.S. definisce l'alcol una droga e in quanto tale capace di alterare il funzionamento del sistema nervoso centrale.

Se prendiamo in considerazione i giovani, osserviamo che il potenziale danno cerebrale da consumo di bevande alcoliche è molto più consistente. Il cervello raggiunge la sua completa maturazione attorno ai 20-21 anni. Come è comprensibile, durante tutto questo processo, le cellule cerebrali sono particolarmente sensibili e la loro fisiologia e naturale maturazione può venire facilmente alterata dai forti stimoli provenienti dall'esterno quali per l'appunto quelli prodotti dall'alcol.

Il danno che l'alcol può produrre al cervello dei ragazzi, che sono la popolazione a rischio più elevato, consiste nell'alterare importanti e delicati sistemi neuropsicologici all'interno di un sistema cerebrale in piena maturazione, creando, oltre a documentabili danni fisici, percezioni alterate del proprio essere e del mondo esterno. Si può creare una distorsione cognitiva temporanea o addirittura permanente che condiziona il comportamento del giovane.

Molti ragazzi consumano nell'età adolescenziale bevande alcoliche esponendo se stessi a una violenza neurologica e psichica di cui ignorano sicuramente la gravità.

L'alcol influenza pesantemente nella Regione Europea la vita degli individui determinando danni che colpiscono sia in ambito organico sia in ambito sociale.

I giovani subiscono conseguenze preoccupanti di tale situazione, con il 10% della mortalità delle giovani donne e circa il 25% della mortalità dei giovani maschi dovuta all'alcol. Le poche informazioni sui danni sociali segnalano che il 6% dei giovani studenti di 15-16 anni nell'Unione Europea è coinvolto in risse e il 4% di episodi di rapporti sessuali non protetti a causa del loro consumo di alcol.

In Italia assistiamo da alcuni anni ad un incremento del fenomeno del bere giovanile. I dati a disposizione dimostrano innanzitutto che siamo il paese europeo in cui l'età media in cui un giovane inizia a consumare bevande alcoliche è la più bassa 11 anni. I dati relativi alle modalità di consumo riportati nelle tabelle 1 e 2 sono preoccupanti.

Le considerazioni che derivano dai dati sul consumo di alcol nei giovani e le evidenze scientifiche che dimostrano i danni cerebrali alcol correlati, stimolano una riflessione critica anche nel mondo degli adulti. Una parte di responsabilità del fenomeno "bere giovanile" ricade sulla sensibilizzazione e prevenzione che il mondo adulto è in grado di mettere in atto per arginare l'espandersi del problema.

L'O.M.S. ha promosso la conferenza europea sull'alcol a Parigi 1995 e in quest'occasione tutti gli stati partecipanti hanno sottoscritto un documento comune, la Carta Europea sull'Alcol, i cui principi etici affermano:

1. Tutti hanno diritto a una famiglia, una comunità ed un ambiente di lavoro protetti da incidenti, violenza e da altre conseguenze negative del consumo alcolico.

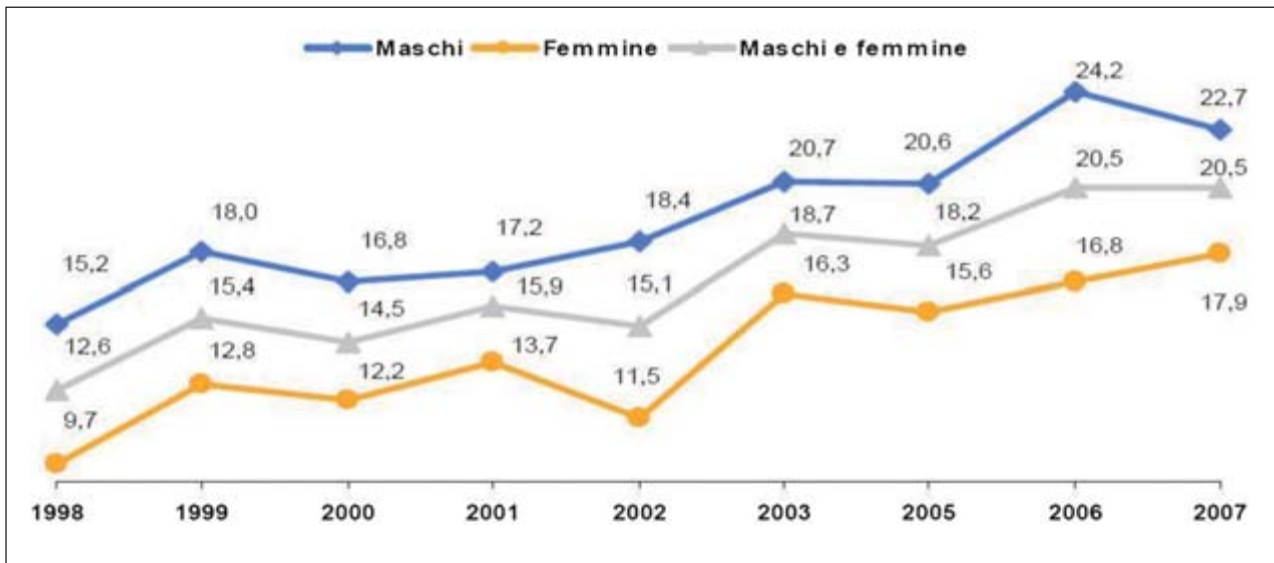
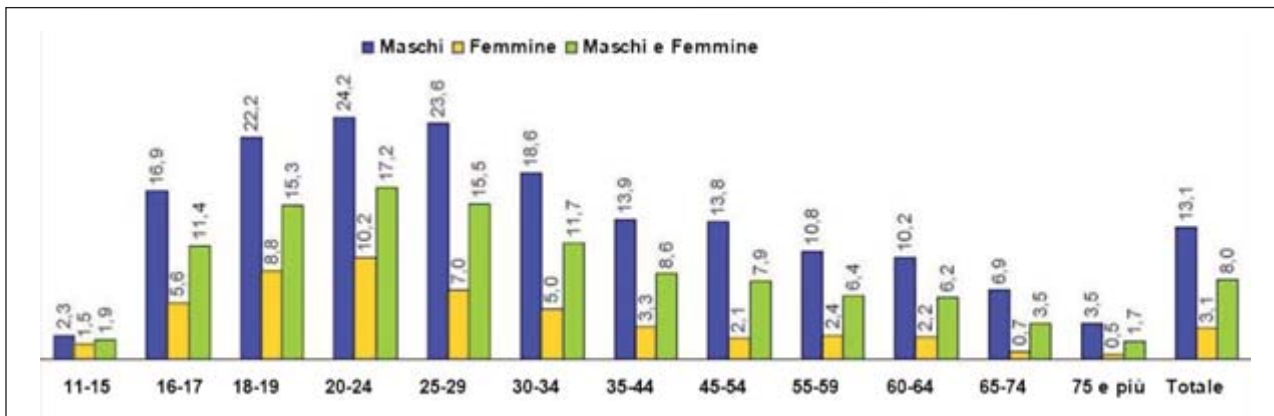
Tabella 1.

Consumo di alcolici fuori pasto per sesso 14-17 anni 1998-2007. ISTAT 2007.

Tabella 2.

Persone di 11 anni e più che hanno assunto 6 o più bicchieri di bevande alcoliche in un'unica occasione (binge drinking) almeno una volta negli ultimi 12 mesi per sesso e classe di età. Anno 2007 (per 100 persone i 11 anni e più dello stesso sesso e classe di età).

2. Tutti hanno diritto, fin dalla prima infanzia, ad un'informazione e ad un'educazione valide e imparziali riguardo gli effetti che il consumo di alcol esercita sulla salute, la famiglia e la società.
3. Tutti i bambini e gli adolescenti hanno il diritto di crescere in un ambiente protetto dalle conseguenze negative del consumo di alcol e, per quanto possibile, dalla pubblicità di bevande alcoliche.
4. Tutti coloro che consumano alcol secondo modalità dannose o a rischio, nonché i membri delle loro famiglie hanno diritto a trattamenti e cure accessibili.
5. Tutti coloro che non desiderano consumare alcol o che non possono farlo per motivi di salute o per altre ragioni hanno il diritto di essere salvaguardati dalle pressioni esercitate al bere e sostenuti nel loro comportamento di astinenza.

Parimenti la dichiarazione dell'O.M.S. di Stoccolma 2001 è dedicata interamente ai giovani:

1. ridurre in maniera rilevante il numero dei giovani che iniziano a consumare alcol;
2. ritardare l'età in cui i giovani cominciano a consumare alcol;
3. ridurre in maniera rilevante le occasioni e la frequenza del consumo ad alto rischio da parte dei giovani, specialmente degli adolescenti e dei giovani adulti
4. proporre e/o sviluppare delle alternative significative al consumo di alcol e di altre sostanze, e migliorare la formazione teorica e pratica di quanti lavorano a contatto con i giovani;
5. incrementare il livello di coinvolgimento dei giovani nella definizione delle politiche giovanili legate alla salute, in particolare per le questioni che riguardano l'alcol;
6. aumentare l'educazione dei giovani sull'alcol;
7. ridurre al minimo le pressioni esercitate sui giovani

per incitarli al consumo, specialmente quelle derivanti dalle promozioni, distribuzioni gratuite, pubblicità, sponsorizzazioni e disponibilità relativi all'alcol, con particolare attenzione alle manifestazioni *(di grande richiamo sociale, ndt)*;
8. sostenere le azioni contro la vendita illegale di alcol;
9. garantire e/o migliorare l'accesso ai servizi sanitari e di counselling, specialmente per i giovani con problemi alcol correlati e/o i genitori o i membri della famiglia alcol dipendenti;
10. ridurre in modo significativo i danni alcol correlati, in particolar modo gli incidenti, le aggressioni e gli atti di violenza, soprattutto quelli che riguardano i giovani.

I documenti citati dell'O.M.S. danno indicazioni precise su come formulare programmi di sensibilizzazione e prevenzione efficaci. Tali programmi dovrebbero incidere sullo stile di vita dei giovani portandoli ad avere consapevolezza dei rischi legati al consumo di bevande alcoliche.

La consapevolezza deriva da una corretta informazione. A questo proposito è opportuno fare una riflessione: una corretta informazione è fornita da operatori della salute, da educatori e dalla famiglia. Come si può dedurre è chiaro che chi ha il compito di fare sensibilizzazione deve a sua volta essere preparato e documentato sugli effetti tossici dell'alcol.

Parte del testo della delibera della giunta regionale del veneto (DGR N. 473 28 febbraio 2006) Alcologia nel Veneto "Non solo cura ma cultura" indirizzi per un lavoro di rete afferma: "L'uso di alcol ed i problemi ad esso associati si possono vedere come una 'struttura che connette' le famiglie e le persone in un sistema di pericoli e sofferenze che vanno dai pericoli stradali a quelli sul lavoro, dalle sofferenze individuali, relazionali e sanitarie a quelle familiari e sociali, con coinvolgimento di tutte le figure familiari sia per uso diretto di alcol che per le sue conseguenze. Per impostare azioni efficaci è necessario avere molto chiaro che non è possibile rivolgersi a popolazioni a rischio definite, ma a tutta la comunità. In relazione al tempo di sviluppo di stili di vita appare fondamentale e strategico programmare interventi molto precoci verso i più giovani per una azione di reale prevenzione primaria attraverso una educazione alle scelte con finalità di promozione della salute. In forma di slogan si tratta di cambiare dal concetto di 'popolazione a rischio per l'uso di alcol' al concetto di 'uso dell'alcol rischio per la popolazione".

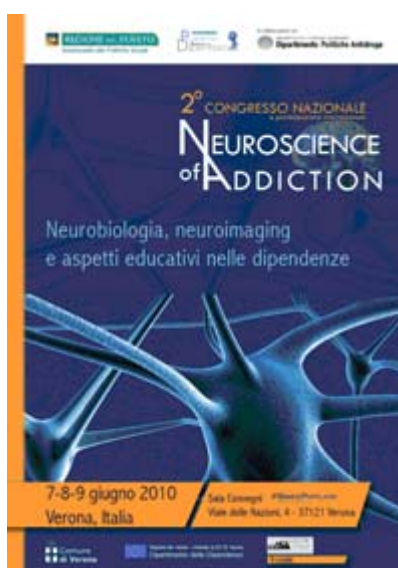
Questa citazione sottolinea che forse non esistono popolazioni a rischio definite, ma è importante capire che il rischio è di tutti.

In conclusione si può affermare che il fenomeno del bere giovanile esiste, che esiste la possibilità di promuovere ed attivare campagne di sensibilizzazione non intese solo come informazione sul danno, ma anche come promozione della salute. Tutto ciò è realizzabile se il mondo degli adulti, e gli operatori della salute per primi, fossero pienamente disponibili a rivalutare con senso critico ed obiettivo la loro posizione nei confronti dell'alcol.

BIBLIOGRAFIA

1. Dott.Gian Paolo Brunetto, dott.ssa Diana Candio, dott. Davide Filippini, dott.ssa Monica Zermiani. Programma Regionale sulle Dipendenze, Regione Veneto Direttore Scientifico dott. Giovanni Serpelloni, "Alcol informazioni dalla ricerca" pubblicazione "no profit" Verona 2008.
2. Dott.Emanuele Scafato , dott.ssa Rosaria Russo, dott.ssa Claudia Gandin e dott. Piergiorgio Zuccaro, "L'alcol nelle strategie di salute e nella programmazione sociale e sanitaria."
3. ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'. Osservatorio su FUMO, ALCOL e DROGA WHO Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-related Health Problems, 2007.
4. Regione Veneto, ARCAT Veneto, testo delibera n.473 del 28 febbraio 2006, Alcologia nel Veneto "Non solo cura ma cultura" indirizzi per un lavoro di rete.
5. Santhanam P, Li Z, Hu X, Lynch ME, Coles CD. Effects of prenatal alcohol exposure on brain activation during an arithmetic task: an fMRI study. Alcohol Clin Exp Res. 2009 Nov;33(11):1901-8.
6. Sasaki H, Abe O, Yamasue H, Fukuda R, Yamada H, Takei K, Suga M, Takao H, Kasai K, Aoki S, Ohtomo K. Structural and diffusional brain abnormality related to relatively low level alcohol consumption. Neuroimage. 2009 Jun;46(2):505-10. Epub 2009 Feb 20
7. Taki Y, Kinomura S, Sato K, Goto R, Inoue K, Okada K, Ono S, Kawashima R, Fukuda H. Both global gray matter volume and regional gray matter volume negatively correlate with lifetime alcohol intake in non-alcohol-dependent Japanese men: a volumetric analysis and a voxel-based morphometry. Alcohol Clin Exp Res. 2006 Jun;30(6):1045-50.
8. Talens-Visconti R, Sanchez-Vera I, Kostic J, Perez-Arago MA, Erceg S, Stojkovic M, Guerri C. Neural differentiation from human embryonic stem cells as a tool to study early brain development and the neuroteratogenic effects of ethanol. Stem Cells Dev. 2010 May 21.

7-9 Giugno 2010, Verona

2° Congresso Nazionale "Neuroscience of Addiction" (7-9 Giugno 2010, Verona)

PROGRAMMA

8 GIUGNO 2010

SEZIONE 1: NEUROBIOLOGIA

La plasticità sinaptica nel sistema dopaminergico: le implicazioni terapeutiche - *Antonello Bonci*

La sinapsi nella dipendenza: meccanismi della plasticità strutturale nel nucleo accumbens - *Scott Russo*

Controllo della ricerca compulsiva di sostanze e comportamento edonico motivato da stimoli gratificanti naturali: meccanismi neurocomportamentali e nuovi trattamenti farmacologici per la dipendenza - *Friedbert Weiss*

L'uso di metodi cognitivi delle neuroscienze per interpretare la neurobiologia della dipendenza - *Charlotte Boettiger*

La stimolazione cerebrale nello studio e nel trattamento della dipendenza - *Abraham Zangen*

SESSIONE 2: NEUROIMMAGINE

Nuove frontiere dell'imaging con risonanza ad alto campo nella dipendenza: applicazioni cliniche e dati di Verona - *Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli*

I recettori dopaminergici D3: quale possibile ruolo nella dipendenza? - *Isabelle Boileau*

Imaging funzionale e trasmissione dopaminergica nella dipendenza da cocaina - *Diana Martinez*

Imaging dei meccanismi di controllo che presiedono le scelte - *Ann Harvey*

Studi sulle dipendenze con risonanza magnetica funzionale: implicazioni per lo sviluppo dei trattamenti - *Marc N. Potenza*

9 GIUGNO 2010

SESSIONE 3: NEUROPSICOLOGIA DEL FUNZIONAMENTO

Introduzione alla neuropsicologia - *Daniela Mapelli*

Sviluppo cerebrale e droghe - *Francesco Bricolo*

Gli effetti neuropsicologici derivanti dall'uso cronico di marijuana negli adolescenti e nei giovani adulti - *Krista Lisdahl Medina*

Meccanismi psicologici e neurobiologici della ricaduta e vulnerabilità alla ricaduta: implicazioni per il trattamento - *Daina Economidou*

I test neuropsicologici e le dipendenze - *Franca Stablum*

La stimolazione transcranica magnetica: nuove prospettive di intervento - *Carlo Miniussi*

SESSIONE 4: NEUROSCIENZE ED EDUCAZIONE

Plasticità cerebrale e aspetti educativi - *Barbara Filippi*

L'esperienza del Child Development Center della University of California di Irvine: un modello di intervento scolastico per i bambini con deficit di attenzione, di apprendimento e problemi comportamentali - *Sabrina Schuck*

Interventi per la famiglia e per l'educazione dei genitori - *Angela Liang*

L'intervento sulle abilità sociali - *Nicola Byford*

Il modello del Child Development Center di Irvine: organizzazione e diffusione di informazioni basate sulla ricerca nei disturbi neurologici legati allo sviluppo - *Chiara M. Polzonetti*

Indicazioni educative pratiche per genitori e insegnanti: un approccio teorico pratico - *Lucia Rizzi*

Neuroscienze nelle Dipendenze: quali prospettive future e ricadute pratiche per i Dipartimenti delle Dipendenze - *Giovanni Serpelloni*

ABSTRACT

THE ADDICTED SYNAPSE: MECHANISMS OF SYNAPTIC AND STRUCTURAL PLASTICITY IN NUCLEUS ACCUMBENS

Scott J Russo

School and University Center of CUNY
Department of Neuroscience Mount Sinai
School of Medicine - New York, NY

Drug addiction is marked long-lasting changes in behavior that result from altered patterns of gene expression within limbic forebrain regions, such as the nucleus accumbens (NAc). These changes in gene transcription are coordinated by a complex series of histone modifications surrounding DNA that result in either repression or activation of gene expression. Recent evidence has identified a network of gene expression regulated by the transcription factor FosB, which alters the structure and function of NAc medium spiny neurons to control addiction-like behavior. This talk will include a discussion on recent advances in our understanding of chromatin regulation by cocaine, as well as the consequences on structural plasticity and its functional relevance in driving addiction-related behavior.

COMPULSIVE DRUG-SEEKING VERSUS HEDONIC BEHAVIOR MOTIVATED BY NATURAL REWARD: NEUROBEHAVIORAL MECHANISMS AND NOVEL ADDICTION TREATMENT TARGETS

Friedbert Weiss

Molecular and Integrative Neurosciences Department
The Scripps Research Institute (TSRI) - La Jolla, CA

Drug addiction is a chronically relapsing disorder characterized by compulsive drug seeking and use. A major factor contributing to the chronically relapsing and compulsive nature of addiction is the process of associative learning whereby environmental stimuli repeatedly paired with drug consumption acquire incentive-motivational value, evoking expectation of drug availability and memories of past drug euphoria. Conditioned responses to such stimuli can activate brain reward mechanisms and have been implicated both in maintaining ongoing drug use and eliciting drug desire during abstinence, precipitating relapse. Cue-induced drug seeking in animals resembles along several dimensions the compulsive character of addiction in humans.

This presentation will focus on chronic vulnerability to relapse – a pivotal aspect of the addiction process – with emphasis on neural substrates responsible for the distinctly compulsive nature of drug-seeking that contrasts with normal behavior elicited by stimuli conditioned to natural rewards that is essential for survival, adaptive behavioral functioning and "healthy" hedonic pursuits. At the phenomenological level, evidence will be presented showing that the motivating effects of drug-cues, as measured by conditioned reinstatement of reward seeking, are abnormally resistant to extinction, whereas the effects of stimuli conditioned to potent natural reward extinguish rapidly. Second, reinstatement by drug cues persists over months of abstinence. Even stimuli present during a single lifetime cocaine experience elicit drug seeking for up to one year, an effect not seen with stimuli conditioned to natural reward.

Understanding of the mechanisms that differentiate compulsive drug seeking from normal goal-directed behavior has critical implications for understanding the neurobiological basis of maladaptive incentive motivation leading to compulsive drug-seeking and the identification of effective treatment targets for craving and relapse prevention. At the mechanistic level, therefore, data will be presented that (1) implicate the hypothalamic orexin/hypocretin system as preferentially mediating drug vs. normal reward-seeking, (2) implicate metabotropic mGlu2/3 and mGlu5 receptors in conditioned drug-seeking, but with a distinctly more selective role of mGlu2/3 receptors in reinstatement by environmental stimuli conditioned to drugs vs. natural reward. However, (3) both receptors adapt with chronic cocaine and alcohol exposure such that the efficacy of pharmacological mGlu2/3 manipulation to interfere with drug seeking increases (associated with enhanced G-protein coupling), whereas manipulations of the mGlu5 receptor loose their efficacy. (4) An additional target with a selective mediation of drug seeking that emerged in these studies is the 1 receptor. (5) Lastly, it is possible that neuroadaptation associated with histories of previous drug use prevents "unlearning" of maladaptive, or learning of new adaptive behavior, and thereby conveys "compulsive" character to behavior motivated by other stimuli including cues conditioned to natural reward. Consistent with this hypothesis, our data reveal that rats with a previous cocaine history show greater resistance to extinction of responding for cues associated with potent natural reward. More importantly, these rats showed persistent reinstatement induced by cues conditioned to potent natural reward over repeated reinstatement tests, resembling that seen in "conventional" tests of drug-seeking, thus revealing a "switch" toward compulsive-like behavior associated with stimuli conditioned to natural reinforcers in previously drug-dependent rats. Overall the results advance current understanding of mechanisms regulating behavior directed at obtaining drugs of abuse vs. natural reinforcers. (Supported by DA07348, DA08467 AA018010, AA10531).

USING COGNITIVE NEUROSCIENCE METHODS TO INTERROGATE THE NEUROBIOLOGY OF ADDICTION

C.A. Boettiger

Department of Psychology Biomedical Research Imaging Center
University of North Carolina

While addictive disorders are among the most common neurobehavioral disorders, treatment options remain limited. This lack is due in part to our incomplete understanding of the neurobiological bases of these disorders. One approach to this issue is to investigate the neurobiology of intermediate phenotypes of addictive disorders that capture specific aspects of these diseases, but are less etiologically complex, and more amenable to biological investigation. One promising intermediate phenotype is immediate reward bias, i.e. the strong tendency to choose smaller, sooner rewards ("Now") over larger, delayed rewards ("Later"). This tendency can be measured and quantified in the laboratory and echoes the key characteristic of addiction: acting without regard for long-term consequences. Despite the clinical importance of such impulsive behavior, we know little about how it is promoted or curbed by the human brain. This issue was addressed in studies of individual selection bias in decisions between Now and Later. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) shows that during Now versus Later decisions, one's tendency to choose Now over Later is predicted by activity in specific brain areas. Activity in these areas differs based on alcohol use history, suggesting brain mechanisms for poor decisions in addiction. In addition to alcohol history, genetically predicted frontal dopamine levels predict both Now/Later preference and underlying brain activity; low frontal dopamine is associated with Now bias. We tested whether a medication indicated for treating alcoholism (Naltrexone) alters brain activity during decision-making in brain areas that predict individual immediate reward bias. Our results point to the possible importance of dopamine in regulating immediate reward bias. Neuromodulatory interventions that effectively reduce immediate reward bias hold therapeutic promise for addiction; thus, identifying ways to produce such changes and identifying the factors that influence individual response may be transformative steps in developing more effective addiction treatments.

BRAIN STIMULATION IN THE STUDY AND TREATMENT OF ADDICTION

Abraham Zangen

The Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel

Repeated drug administration induces neuroadaptations associated with abnormal dopaminergic activity in the brain reward system, resulting in altered cortical neurotransmission and excitability. Transcranial magnetic stimulation (TMS) can be used in human addicts to transiently stimulate or disrupt neural activity in specific cortical regions. TMS can also induce changes in cortical excitability and it is suggested that repeated stimulation can cause long lasting neuroadaptations. Therefore, TMS paradigms were used in some studies to assess the presence of altered cortical excitability associated with chronic drug consumption, while other studies have began to assess therapeutic potentials of repetitive TMS (rTMS). We have tested the neurochemical and behavioral effect of rTMS-like patterns of stimulation in animal models using implanted electrodes in specific brain regions and found that, depending on brain site and stimulation pattern, it is possible to reduce cocaine seeking behavior and glutamatergic alterations in the brain reward circuitry. We have also tested the effectiveness of rTMS over the prefrontal cortex in human addicts and confirmed the potential benefit of this approach. Currently we are testing the effectiveness of stimulation over the insular cortex in nicotine addicts, using a unique TMS coil that we have developed and preliminary data of this ongoing study will also be presented.

NUOVE FRONTIERE DELL'IMAGING CON RISONANZA MAGNETICA AD ALTO CAMPO NELLA DIPENDENZA: APPLICAZIONI CLINICHE E DATI DI VERONA

Franco Alessandrini

Dipartimento di Neurologia
Ospedale Civile Maggiore Borgo Trento - Verona

La Dipendenza da sostanze è una malattia riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dalle società scientifiche. E' descritta nell'International Classification of Diseases (ICD) (http://www.who.int) e nel Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders.

Facendo seguito alle indicazioni del Programma Regionale delle Dipendenze, Regione Veneto (http://prd.dronet.org), alle linee d'indirizzo del Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri (http://www.politicheantidroga.it/) concordate con il Ministero della Salute, l'U.O. di Neuroscienze del Dipartimento delle Dipendenze Az. ULSS 20 in collaborazione con il Servizio di Neuroradiologia dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona, si propone di utilizzare la Risonanza Magnetica (RM) encefalica ad alto campo magnetico (3.0 Tesla) per descrivere le alterazioni cerebrali in soggetti che hanno diversi profili tossicologici rispetto all'uso di sostanze non prescritte.

Con le moderne apparecchiature RM ad alto campo sono possibili studi sofisticati *in vivo* della struttura anatomica e funzionale del cervello umano. E' infatti possi-

bile ottenere informazioni di carattere morfologico del cervello e dati di tipo "funzionale", ossia dipendenti dal funzionamento delle diverse aree cerebrali. Le tecniche avanzate di RM permettono di visualizzare con altissima precisione e dettaglio anatomico sia eventuali anomalie del tessuto cerebrale dovute alla presenza di danni strutturali, sia secondarie ad alterati meccanismi di interazione biochimica e biofisica delle cellule nervose. Pertanto, oltre ad immagini anatomiche ad elevata risoluzione, le nuove apparecchiature di RM consentono di valicare le frontiere dell'Imaging puramente morfologico e permettono di indagare l'ambito metabolico-funzionale; in particolare con l'alto campo si ottengono dati sul metabolismo cerebrale (Spettroscopia Multinucleare o MRS), sulla perfusione (Imaging di perfusione o PWI, quest'ultimo mediante tecnica di Arterial Spin Labelling, che fornisce risultati quantitativi anche senza mdc), sull'orientamento e distribuzione tridimensionale dei fasci e fibre della sostanza bianca (Imaging di Tensore di Diffusione o DTI) ed infine sulla funzione cerebrale (RM funzionale o fMRI). L'intrinseca elevata risoluzione spaziale e temporale, unitamente all'assenza di radiazioni ionizzanti ed al mancato ricorso del mezzo di contrasto esogeno costituiscono ulteriori punti di forza specifici di tali metodiche funzionali.

Le alterazioni strutturali e funzionali delle droghe sui sistemi neurali che mediano cognizione e motivazione non sono ancora ben conosciuti.

Questo studio si propone di:

1. individuare i meccanismi neuro-biologici alla base del comportamento assuntivo,
2. dimostrare quali alterazioni cerebrali conseguono all'uso di droghe,
3. definire adeguati progetti di cura e prevenzione orientati da obiettivi scientifici (neuro-educazione),
4. seguire per la prima volta in Italia un approccio scientificamente orientato alla lotta contro la dipendenza.

In questo modo si cerca di indagare le possibili alterazioni della struttura cerebrale, confrontando lo spessore della neocorteccia tra pazienti tossicodipendenti e gruppi di controllo. L'uso di tecniche avanzate di neuroimmagine con RM ad alto campo permette inoltre di studiare gli effetti della tossicodipendenza dal punto di vista funzionale, metabolico e strutturale, correlando le alterazioni cerebrali al tipo di sostanza e dal tempo di utilizzo. Quindi l'obiettivo primario è quello di dimostrare in maniera analitica come l'uso di droghe possa alterare il corretto funzionamento cerebrale e portare ad alterazioni cerebrali simili a vere e proprie malattie degenerative.

La scelta di un gruppo di studio con un range d'età che va dall'adolescenza all'età adulta ci permette di definire una mappa morfofunzionale di sviluppo neuro-cognitivo e di confrontare i risultati ottenuti dal gruppo di controllo, che non usa droghe, con quella del gruppo di tossicodipendenti. Le eventuali differenze riscontrate sono indice dell'alterazione causata dall'uso di droghe, e possone essere utilizzate per definire piani educativi di evitamento delle droghe nei giovanissimi, e fornire una evidenza dei danni acquisiti negli adulti.

Conoscere anticipatamente i rischi a cui si va incontro utilizzando droghe, con prove evidenti date dalle immagini elaborate in RM, può "educare" i ragazzi a non avvicinarsi alle sostanze d'abuso e aiutare chi già ne fa uso a smettere.

DOES THE D3 DOPAMINE RECEPTOR PLAY A ROLE IN ADDICTION?

Isabelle Boileau

University of Toronto - Centre for Addiction and Mental Health

In animals, repeated exposure to psychostimulants (PD) such as (meth) amphetamine leads to a progressive increase in the response to that drug (i.e.: sensitization). Behavioral sensitization to PS is typically expressed as increased drug-induced locomotor activity; more relevant to the field of addiction, sensitization is also associated with increased drug-seeking following drug-associated cues.

Considerable evidence implicates dopaminergic mechanisms in the development and expression of sensitization to PS. While the role of dopamine D1 and particularly D2 receptors has received most of the attention, more recently, it has been hypothesized that the dopamine D3 receptor may play a role in the expression of sensitization.

Because of its limbic localization, the D3 receptor system has been suggested to play a role in mediating reward-related behaviors as well as being involved in the mechanisms of drug dependence and addiction. Currently there are no in vivo human data investigating the status of D3 receptors in PS drug users.

The goal of our study was to investigate with Positron Emission Tomography (PET) brain imaging and the D3 receptor ligand ([11C](+)PHNO), the status of D3 dopamine receptors in PS drug users. We hypothesized that unlike the D2 dopamine receptor which is reportedly down-regulated in PS users (i.e.: cocaine, nicotine, alcohol), the D3 receptor would be up-regulate.

16 healthy subjects and 16 active methamphetamine (MA) users self-referred to participate in the PET imaging study. A single PET scan on a high-resolution head-dedicated-PET camera system (CPS-HRRT) was performed following administration of [11C]-(+)-PHNO to measure D3 binding. All subject also completed cognitive tasks and mood and drug craving questionnaires.

Relative to non-drug using controls, MA use was associated with a trend for increased baseline D3-receptor density corresponding to 36%(p=0.04) in the substantia nigra, 20%(p=0.09) in the ventral pallidum and

9%(p=0.13) in the globus pallidus, areas of preferential D3 binding. In the dorsal striatum MA, an area of low D3 density, [11C]-(+)-PHNO was not different than control.

Contrasting with the current PET/[11C]raclopride imaging literature suggesting D2 receptor down-regulation in PS users, these preliminary [11C](+)PHNO data suggest increased D3 receptors density in MA users. Our failure to detect decreased [11C](+)PHNO binding in dorsal striatum, an area where most [11C](+)PHNO binding is to D2 receptors might reflect an ectopic up-regulation of D3 receptor in these regions - as reported in the preclinical literature.

Up-regulation of the D3 receptor is suggested to be part of the neural adaptation which underlies sensitization, a process hypothesized to mediate drug, stress and cue induced relapse. Currently D3 receptor antagonists are being evaluated as anti-craving agents in clinical trials. Obtaining empirical brain imaging data on the status of the D3 receptor system in PS addiction can provide helpful information for evaluating this new therapeutic strategy.

IMAGING FUNZIONALE E TRASMISSIONE DOPAMINERGICA NELLA DIPENDENZA DA COCAINE

Diana Martinez

Columbia University - New York, NY

Previous human Positron Emission Tomography (PET) radioligand imaging studies have clearly demonstrated that cocaine addiction is associated with a reduction in striatal dopamine signaling. As a result of these findings, recent studies have focused on the behavioral significance of the deficit, given that dopamine transmission plays an important role in the pathophysiology of addiction. Animal studies have shown that dopamine in the limbic striatum is crucial for selecting adaptive, motivated behavior, and disrupted dopamine transmission is associated with impulsive, maladaptive behavior. Thus, the goal of our imaging studies in cocaine dependence is to investigate the role of dopamine signaling in the limbic striatum and how this correlates with cocaine seeking behavior and relapse. Previously, we have shown that dopamine signaling in the striatum, is predictive of the choice to self-administer cocaine in human cocaine dependent volunteers. In that study, cocaine dependent volunteers with low dopamine transmission were more likely to self-administer cocaine, suggesting that this may serve as a biologic marker for compulsive cocaine use. Thus, in more recent study, we investigated the correlation between striatal dopamine transmission and response to a behavioral treatment for cocaine dependence. This behavioral treatment uses positive reinforcement to encourage adaptive behavior in replace of impulsive cocaine use. The results of this study showed that low dopamine transmission was associated with a relapse and a failure to respond to treatment.

This presentation will present this and other date from PET imaging studies, in conjunction with results from recent clinical trails, in order to discuss how this modality may be used to inform better treatment approaches for cocaine dependence.

In humans, Positron Emission Tomography (PET) imaging studies have shown that cocaine dependence is associated with dysregulation of striatal dopamine transmission and that blunted dopamine release is associated with cocaine seeking behavior. The goal of the present study was to investigate whether the degree of dopamine dysregulation predicted response to a behavioral treatment that seeks to replace impulsive cocaine use with constructive personal goals. The results showed that impaired dopamine release in the limbic striatum was associated with relapse a poor response to treatment, whereas higher dopamine release was associated with a positive treatment response. These findings provide insight into the neurochemistry of treatment response and failure, which can be used to develop future therapeutic strategies for individuals who struggle with addiction.

INTRODUZIONE ALLA NEUROPSICOLOGIA

Daniela Mapelli

Dipartimento di Psicologia Generale
Università degli Studi di Padova

La storia e l'evoluzione dello studio dell'attività cerebrale umana risale al periodo Egizio e alla Grecia Classica, e successivamente si snoda e attraversa i lavori di Nemesio e Sant'Agostino, Galeno e Andrea Vesalio, fino a Gall e Flourens. Questa lunga storia aiuta a comprendere il panorama nel quale, alla fine dell'ottocento, grazie ai lavori di Broca, Wernicke, Goldstein e Luria, nacque il concetto di sistema funzionale e con esso la piena autonomia della Neuropsicologia Cognitiva come scienza.

Fino agli anni '90 la neuropsicologia è stata una disciplina prevalentemente focalizzata sullo studio sperimentale di singoli pazienti e/o di gruppi che, attraverso l'utilizzo della metodologia sperimentale, hanno contribuito ad ampliare le conoscenze dei processi cognitivi. Oggigiorno grazie alla diffusione del sapere neuropsicologico, la disciplina è ampliamente utilizzata in ambito clinico oltre che in quello sperimentale. Secondo Lezak e colleghi (2004) la neuropsicologia, nei suoi molteplici campi di applicazione, può essere genericamente definita come la "scienza applicata che riguarda l'espressione comportamentale di disfunzioni cerebrali.

Gli attuali campi di applicazione sono molteplici: in ambito diagnostico,clinico, in ambito forense, in ambito riabilitativo.

Brevemente gli obiettivi della neuropsicologia clinica

possono essere riassunti come segue: definisce lo stato cognitivo di un individuo e specifica le caratteristiche delle funzioni cognitive compromesse e/o risparmiate; identifica la relazione tra le misure neuropsicologiche e le difficoltà comportamentali esperite nella vita quotidiana; fornisce informazioni sullo stato cognitivo dell'individuo indispensabili al fine di mettere a punto un protocollo di intervento riabilitativo; contribuisce alla diagnosi medica nel caso di alcune patologie o alla diagnosi differenziale tra patologie diverse; fornisce e certifica informazioni sullo stato cognitivo di un individuo con valore a fini peritali. Gli ambiti dell'applicazione della neuropsicologia sono molteplici, ad esempio in ambito neurologico: la valutazione neuropsicologica si rende necessarisa per l'inquadramento diagnostico di pazienti con: parkinsonismi, epilessie, malattie demielinizzanti, tumori cerebrali (pre e post intervento chirurgico), traumi encefalici. Particolare rilievo hanno le demenze, per le quali è sempre più importante una diagnosi precoce possibile, unicamente, attraverso la valutazione delle funzioni cognitive.

In ambito dell'uso di sostanze: La valutazione neuropsicologica consente di quantificare i possibili danni cognitivi conseguenti all'uso protratto di sostanze e sulla loro base progettare un reinserimento sociale e lavorativo che tenga conto delle risorse residue.

In ambito riabilitativo: si valuta l'entità di un danno conseguente ad un evento vascolare, traumatico o a seguito di un intervento neurochirurgico, al fine di progettare e valutare un adeguato protocollo riabilitativo.

In ambito forense: fornisce e certifica informazioni sullo stato cognitivo di un individuo con valore a fini peritali.

In ambito medico/legale: La valutazione può essere richiesta sia da commissioni deputate al rilascio/rinnovo delle patenti di guida, sia da commissioni deputate al rilascio dell'invalidità (conseguente ad incidenti sul lavoro, incidenti stradali, etc.).

SVILUPPO CEREBRALE E DROGHE

Francesco Bricolo

Unità Operativa di Neuroscienze
Dipartimento delle Dipendenze
Azienda ULSS 20 - Regione Veneto

Il cervello umano termina la sua maturazione dopo il 20° anno di vita e maturano prima le aree encefaliche più antiche rispetto alle più recenti. Durante l'età evolutiva e particolarmente durante l'adolescenza il cervello umano è "sbilanciato", gl'impulsi limbici non trovano una corteccia in grado di contrastarli e questo può in parte spiegare il fatto che durante questo periodo di vita prevalgono comportamenti impulsivi. La maturazione del cervello segue la regola dell'usare/perdere. I network neuronali che vengono utilizzati tendono a strutturarsi mentre quelli che vengono utilizzati meno possono perdersi. È compito del sistema educativo, famiglia, scuola, gruppo dei pari imparare a fare richieste "attivanti" ed "inibenti".

NEUROPSYCHOLOGICAL EFFECTS OF CHRONIC MARIJUANA USE IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

Krista Lisdahl Medina

University of Cincinnati

Marijuana (MJ) starts during adolescence and peaks in young adulthood, when the brain is still undergoing critical neurodevelopment. Therefore, the goal of this presentation is to characterize the neuropsychological effects of chronic MJ use during adolescence and young adulthood. In a series of studies, neuropsychological data were collected from MJ using adolescents (ages 16-19) and young adults (ages 18-28), and non-drug using controls. Thus far, we have found that even after a month of abstinence, MJ use during the teen years is associated with poorer performance on tasks requiring efficient psychomotor speed, complex attention, verbal story memory, and planning (Medina et al., 2007). In these teens, we found significant recovery of cognitive function after two weeks of abstinence in immediate verbal memory, but sustained attention continued to be impaired throughout the month of abstinence. Our research on young adults (18-28) has shown that increased past year MJ use was associated with slower psychomotor speed and sequencing ability, and increased cognitive inhibition errors. Further, in male MJ users, increased MJ use was associated with poorer sustained and selective attention speed and cognitive inhibition.

In summary, our research has shown that both adolescent and young adult MJ users demonstrate impaired psychomotor speed, sequencing ability and sustained and selective attention. Evidence of impaired cognitive inhibition was also seen in both groups. Adolescent MJ users also had impaired immediate verbal memory and story memory. Future studies are needed to examine neural substrates underlying these cognitive deficits and to determine whether recovery of cognitive functioning is possible with sustained abstinence.

PSYCHOLOGICAL AND NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF RELAPSE AND ULNERABILITY TO RELAPSE: IMPLICATIONS FOR TREATMENT

Daina Economidou

Department of Experimental Psychology
University of Cambridge

Relapse to compulsive drug seeking and taking after days or years of abstinence is characteristic of drug addiction

and currently represents the major clinical challenge to successful treatment. A central issue for the development of adequate pharmacotherapies is to define the neuropsychological mechanisms underlying the susceptibility to relapse. Clinical studies suggest impulsivity to be associated with, and to be a risk factor for drug addiction. In line with clinical observations, in our previous studies we demonstrated that high impulsive behaviour in rats can pre-date and predict the development of key features of drug addiction such as the escalation of cocaine intake and the development of a compulsive pattern cocaine self-administration.

Here, we tested the hypothesis that high impulsivity may also predict an increased susceptibility to relapse to cocaine-seeking in otherwise abstinent individuals. Naive rats were screened for high (HI) and low (LI) impulsive behaviour in the 5-choice serial reaction time task and were then tested for relapse to cocaine seeking in a novel experimental procedure in which a form of abstinence is obtained through the intermittent punishment of drug seeking responses. We found that HI behaviour pre-dating drug use predisposes animals to reinstate punishment-induced suppression of cocaine seeking, an effect that is potentiated after an extended history of cocaine self-administration. Thus, impulsivity may be an important variable in determining the propensity to relapse and treatments that reduce impulsive behaviour might have efficacy in preventing it. In a subsequent experiment we evaluated the effects on relapse of the selective norepinephrine re-uptake inhibitor, atomoxetine (ATO), which has been shown to decrease impulsivity in both human and animal studies. Treatment with ATO was highly effective in preventing the reinstatement of cocaine seeking, an effect that was especially pronounced in HI animals that showed an increased propensity to relapse following extended cocaine exposure. However, when assessed at an earlier stage when HI and LI rats relapse at a similar level, ATO significantly reduced the reinstatement of cocaine seeking in all animals regardless of trait impulsivity.

Two of the most effective medications currently used for the treatment of ADHD, one of the most prevalent neurobehavioural disorders characterized by impulse control deficits, are ATO and the stimulant methylphenidate (MPH). Although both are effective, these medications are known to have pharmacologically distinct mechanisms of action. While ATO is a potent and selective inhibitor of the norepinephrine transporter (NET), MPH inhibits both the dopaminergic transporter and the NET. Therefore, we investigated the effects of both drugs in models of drug-seeking and relapse in rats not selected for HI and LI in order to clarify the effects of ATO described above. A number of factors potentially influence drug-seeking and the propensity to relapse, with the re-exposure to drug-paired conditioned stimuli being key among them. Thus, we investigated the effects of ATO on cue-maintained heroin and cocaine seeking under a second-order schedule of reinforcement and cue-induced relapse to cocaine seeking following home cage abstinence, and we compared them with the stimulant MPH. The results showed that ATO significantly reduced cue-controlled cocaine and heroin seeking, while MPH had no effect on drug seeking behaviour. Treatment with ATO also significantly attenuated cue-induced relapse following abstinence. The effects of ATO were selective for cue controlled drug-seeking since it did not affect responding in the absence of the drug-paired cue, nor did it alter sucrose self-administration or locomotor activity.

These results suggest that selective NET inhibition by ATO may provide a novel therapy for relapse prevention to both stimulant and opiate drug-seeking.

I TEST NEUROPSICOLOGICI E LE DIPENDENZE

Franca Stablum

Dipartimento di Psicologia Generale
Università degli Studi di Padova

La neuropsicologia clinica è una scienza applicata che riguarda l'espressione comportamentale di disfunzioni cerebrali e che si è sviluppata in risposta a problemi pratici di valutazione e riabilitazione dei pazienti con danno cerebrale. Interessa sviluppare procedure di valutazione con dati normativi e studi di affidabilità e validità. La valutazione neuropsicologica intende definire il funzionamento cerebrale di un individuo attraverso misure obiettive del comportamento (test, ad esempio). I deficit cognitivi e comportamentali hanno importanti ricadute sulle possibilità e modalità di trattamento dei pazienti.

Possono essere individuati due fondamentali approcci alla valutazione neuropsicologica: un approccio quantitativo che si è sviluppato soprattutto nell'America del Nord ed un approccio clinico e qualitativo, tipico della tradizione russa e, ripreso più recentemente dalla neuropsicologia cognitiva.

Nell'ambito della valutazione neuropsicologica delle dipendenze l'approccio adottato è basato, prevalentemente, sulla tradizione quantitativa (cfr. Allen et al., 2006). L'approccio quantitativo si fonda sulla tradizione psicometrica e intende individuare e usare misure comportamentali obiettive, sensibili, fedeli, valide e standardizzate. Si basa su standard normativi e valori di cut-off che permettono di definire la presenza o assenza di patologia. Un'altra caratteristica dell'approccio quantitativo è che spesso sviluppa batterie neuropsicologiche comprensive di molte funzioni, permettendo, quindi, una valutazione globale del funzionamento psicologico.

La valutazione neuropsicologica nell'ambito delle dipendenze è impiegata soprattutto per quantificare i deficit neurocognitivi. Questi deficit sono associati agli out-

come dei trattamenti e forniscono insight sulle regioni cerebrali che sono suscettibili agli effetti delle varie sostanze. C'è un sempre maggior riconoscimento dell'importanza della valutazione dei deficit cognitivi degli individui con dipendenze (Latvala et al., 2009).

BIBLIOGRAFIA

1. Allen, D. N., Frantom, L. V., Forrest, T. J., & Strauss, G. P. (2006). Neuropsychology of substance use disorders., in P.J. Snyder, P.D. Nussbaum, D.L. Robins (Eds.), Clinical neuropsychology: A pocket handbook for assessment, 2nd ed. xxvi, Washington, DC, US: American Psychological Association, pp. 649-673.
2. Latvala, A., Castaneda, A. E., Perala, J., Saarni, S. I., AaltoSetala, T., Lonqvist, J., et al. (2009). Cognitive functioning in substance abuse and dependence: A population-based study of young adults. Addiction, 104(9), 1558-1568.

LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA: NUOVE PROSPETTIVE D'INTERVENTO

Carlo Miniussi

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotenologiche
Università degli Studi di Brescia
IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli Brescia

La stimolazione magnetica transcranica (TMS) è una metodica di stimolazione non invasiva del cervello. Per le sue caratteristiche tecniche è considerata un importante e promettente strumento d'analisi delle funzioni corticali (Cracco et al., 1999; Wasserman et al., 2008).

La TMS utilizza campi magnetici per attivare la corteccia cerebrale con una buon risoluzione temporale e spaziale. Questa metodica, introdotta nella sua versione attuale dalla metà degli anni '80, è utilizzata in clinica neurologica come strumento diagnostico per patologie che comportano un'alterazione della funzionalità di diverse strutture nervose. In particolare consente di stabilire se esistono delle lesioni di diversa natura lungo la via motoria.

Verso la metà degli anni novanta è stato riscontrato, in modo del tutto accidentale, come pazienti affetti da patologia neurologica che erano sottoposti a TMS ripetitiva (rTMS) a fini diagnostici, e che presentavano associato un disturbo del tono dell'umore, potessero presentare un miglioramento del quadro depressivo. Queste osservazioni hanno dato l'avvio all'utilizzo della TMS come trattamento terapeutico in ambito neuropsichiatrico. Infatti, la TMS, se utilizzata in modo ripetitivo ad alte o basse frequenze, secondo recenti evidenze, può indurre e modulare i fenomeni di riorganizzazione neuronale (plasticità), ed è in grado di facilitare o inibire in modo relativamente selettivo circuiti neuronali responsabili di una determinata funzione o di un determinato sintomo. In quest'ottica che è stato perciò suggerito il suo possibile uso in ambito terapeutico.

Anche se gli effetti interferenti o facilitanti della TMS sono generalmente transitori, c'è la possibilità che tali modulazioni perdurino per un periodo di tempo maggiore. In letteratura sono presenti diversi lavori che dimostrano come la TMS possa servire come trattamento per alcune patologie. È quindi interessante approfondire quest'ambito cercando di capire i meccanismi attraverso i quali queste metodiche modificano l'attività cerebrale stimolando un miglioramento dello stato del paziente.

LA PLASTICITÀ CEREBRALE: UNA RISORSA PER L'EDUCAZIONE?

Barbara Filippi

Educatrice professionale

Con il termine *plasticità cerebrale* si intende la capacità e caratteristica del Sistema Nervoso Centrale di cambiare e riorganizzarsi in relazione sia a fattori biologici che ambientali. Si deve infatti immaginare il cervello dell'uomo, e di tutte le specie viventi che hanno un sistema nervoso, come un insieme di cellule tra cui i neuroni che sono collegati tra loro, in un reticolo infinito, attraverso dendriti e assoni, e che si attivano-disattivano-muoiono-crescono e si riorganizzano continuamente durante la vita.

Di quale plast icità stiamo parlando? A quale livello si realizza: neurale, sinaptico, corticale o altro?

Ci sono delle mutazioni cerebrali filo-ontogenetiche e delle mutazioni post-ontogenetiche. Alle prime fanno riferimento sia il processo evolutivo del cervello nella specie, che il processo biologico di sviluppo cerebrale che avviene dal concepimento in poi. Le seconde invece si riferiscono a vari fattori connessi con l'ambiente naturale e culturale di vita, sia in condizioni di normale apprendimento, sia in caso di danno cerebrale, deprivazione sensoriale, invecchiamento.

Koizumi H. (2004) evidenzia la distinzione tra processo genetico ed epigenetico – intendendo con il primo un processo determinato dai geni, con il secondo un processo che si verifica per l'influenza di un certo tipo di ambiente – sottolineando come l'apprendimento e l'educazione siano processi epigenetici resi possibili da una struttura determinata biologicamente.

Questa distinzione sottolinea in maniera chiara come le neuroscienze, in questo ambito, così come in altri campi del sapere, siano di fondamentale importanza per offrire ad ogni singola persona le opportunità di miglior sviluppo possibile.

Da qui la necessità per noi educatrici ed educatori, provenienti dal mondo pedagogico e filosofico, di conoscere le caratteristiche del SNC e i processi biologici sot-

tostanti il comportamento, soprattutto per il fatto che normalmente operiamo con soggetti che presentano bisogni educativi speciali di vario tipo e per questo necessitano di un'attenzione particolare nell'integrazione tra apporti biologici e ambientali.

Il concetto di plasticità si presenta come il correlato biologico che sostiene la visione dell'essere umano sotto il profilo del cambiamento piuttosto che della fissità, e che può permettere di superare il mero assistenzialismo e la tendenza alla passività che spesso caratterizzano l'agire educativo in presenza di patologie o varie forme di disagio.

Non tutto è possibile perché esiste la plasticità, ma le capacità di cambiamento insite nel nostro sistema nervoso rappresentano un' opportunità e una grande responsabilità per chi si occupa di educazione e di riabilitazione.

Ricercatori autorevoli che si occupano di educazione e neuroscienze, tra cui Usha Goswami, Direttrice del Centro di Neuroscienze ed educazione all'Università di Cambridge, Koizumi Hideaki della Hitachi Ltd, Uta Frith e Sarah Blakemore dell'Istituto di neuroscienze cognitive all'Università di Londra, John Bruer, che da anni si interessa di neuroscienze ed educazione tramite la fondazione McDonnel in Missuri sottolineano l'importanza della ricerca neuroscientifica per poter arrivare sia all'identificazione precoce di bisogni educativi speciali che alla possibilità di sviluppare programmi di riabilitazione e di insegnamento.

Dopo un breve excursus delle ricerche neuroscientifiche più entusiasmanti dal punto di vista educativo, la trattazione cercherà di rintracciare quali di queste conoscenze siano effettivamente utili e utilizzate nel lavoro educativo quotidiano che ha come obiettivo la prevenzione dei comportamenti a rischio nei minori in età adolescenziale. Inoltre verrà proposto uno sguardo sulla necessità di investimento per la raccolta di maggiori conoscenze nel settore della prevenzione e dei comportamenti a rischio, che rappresentano spesso lo scalino precedente nelle storie dei Minori che vengono poi seguiti dal Dipartimento delle Dipendenze per uso o abuso di sostanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Barros H.M.T., Santos V., Mazoni C., Dantas D.C.M., Ferigolo M., *Neuroscience education for health profession undergraduates in a call center for drug abuse prevention*, Drug and Alcohol Dependence 98, 2008, 270:274.
2. Blakemore S.J., *The Developing Social Brain: Implications for Education*, Neuron 65, March 25, 2010, 744:747.
3. Della Sala S., *The use and misuse of neuroscience in education*, Cortex 45, 2009, 443.
4. Gabrieli J. D. E., *Dyslexia: A New Synergy Between Education and Cognitive Neuroscience*, Science 325, July 2009, 280:283.
5. Moro V., Filippi B., *La plasticità cerebrale, alle radici del cambiamento*, SEID 2010

THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (UC), IRVINE CHILD DEVELOPMENT CENTER (CDC) EXPERIENCE: A SCHOLASTIC INTERVENTION MODEL FOR ATTENTION-DEFICIT/ HYPERACTIVITY DISORDER CHILDREN

Sabrina Schuck

UC Irvine Child Development Center Psycho-Educational School Model

The University of California (UC), Irvine Child Development Center (CDC) School is a unique day-treatment school for elementary – aged children at risk for school failure due to difficulties in attention, hyperactivity, and impulsivity. The CDC school is intended to serve as an intense whole family intervention, lasting about 12 to 18 months. The core academic program, led by a regular education teacher, is supported by an intense behavioral modification program based on a token economy which increases positive adaptive classroom behaviors and decreases problematic behavior. The children also receive daily group Social Skills Therapy, implemented by a highly trained clinical support staff. In addition parents participate in an 8-week long introductory parent training class which is followed by a bi-weekly multiple family therapy group. There are also monthly individual counseling sessions throughout their stay at the school. Families are assisted in their transition to the next setting to ensure the success of their child in the regular school placement. The UC Irvine CDC School served as the model for the classroom component of the landmark US National Institutes of Mental Health Multi-modal Treatment Study of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (MTA Study), a longitudinal, multi-site study of children identified as "at-risk" for school failure and substance abuse due to early presentation of symptoms of inattention and poor self-regulation. This presentation will describe the attributes of the program and how it has guided practice and clinical research in the US.

PARENT TRAINING AND MULTIPLE FAMILY GROUPS

Angela J.Y. Liang

UC Irvine Child Development Center Psycho-Educational School Model

Parent participation is a crucial component of the University of California Child Development Center (UCI-

CDC) School Program. Parents have the potential to be the vehicles of change for their children's behavior. Via parent training and multiple family group meetings, parents learn techniques on how to address challenging behaviors in their children, how to provide structure and consistency in their home program, and more importantly; how to develop and foster an improved parent-child relationship. During the introduction to parent training (IPT) classes and Multiple Family Groups (MFG), parents are taught the basics of the behavioral principles via the functional behavioral assessment (FBA) model and are also provided a brief overview of the basics of a behavioral intervention plan (BIP), and positive practices and interventions. Some of the strategies that are taught during both the IPT classes and MFG groups are positive praise and attention, transitional warnings, the Pre-Mack principle, planned ignoring, token economy, planning ahead, time out from reinforcement, losing privileges and problem solving. Communication, collaboration, compromise, and consistency between the school team and families is emphasized and reinforced as a key element of a child's success as taught in the IPT classes and MFG groups.

SOCIAL SKILLS GROUPS

Nicola Byford

UC Irvine Child Development Center Psycho-Educational School Model

Social skills training is a distinctive module which is a core component in the University of California, Irvine Child Development Center (UCI-CDC) School Program. As a student of the UCI-CDC school program, children participate in an intensive social skills training course for one hour every day in a small group format which has also been incorporated into the school curriculum. The goal of the group is to teach children how to navigate social situations successfully with both adults and peers. The social skills groups are facilitated by marriage and family therapist interns and social skills counselors in collaboration with the child's teacher and the behavioral specialists. The school team (including the teacher, behavioral specialist, social skills therapist, and psychologist) collaboratively work together to implement the social skills lessons both during structured and unstructured times. This collaboration between the multidisciplinary team members ensures that there is consistency and generalization in the school program and beyond. Some of the strategies that are taught in the social skills classes include following directions, accepting, good sportsmanship, ignoring, problem solving, assertiveness training, and self-regulation.

ORGANIZATION AND DISSEMINATION OF EVIDENCE BASED RESEARCH IN NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS.

Chiara Maria Polzonetti

UC Irvine Child Development Center Psycho-Educational School Model

The purpose of this talk is to inform everyone how information is collected at the UC Irvine Child Development Center (CDC) clinic and school. We gather clinical and scholastic information that indexes progress in behavioral and intellectual performance in children with neurodevelopmental disorders. This approach provides methodological foundation for longitudinal research in children at risk of school failure and social challenge, and in young adults at risk of substance abuse.

Families referred to the CDC undergo screening for family history of mental disorders and drug abuse. The children go through extensive neuropsychological testing for symptoms of disruptive behavior in the classroom, learning impairment, dysfunctional emotional regulation and excessive variability in performance that requires mental effort. This assessment can be repeated at several time points, building the individual's clinical history and targeting behaviors for intervention. Once the child is accepted in the school program additional socio-behavioral interventions may occur (social-skills and family training modules). At the school target behaviors are monitored during classroom hours on a daily basis. Records of time-outs, combat behaviors, classroom interruption, sportsmanship and good response following instructions, are also accumulated. The information is organized into a database.

The two components of the CDC, the school and the clinic, are necessary for collecting all relevant information for an intervention in the individual and his family. Questions remain unanswered about evidence-based research for children with behavioral and learning problems. Our approach also offers a unique opportunity for evidence-based research and time-sensitive data. A typical example of this approach is the laboratory-school classroom model. The laboratory-school model is designed to exercise tight control of the timing and context of measurements by establishing a cycle of activities repeated across each day.

We will present an example of research performed at the CDC studying neural correlates of cigarette smoking. Specifically we will show preliminary evidence of differences in frontal brain hemodynamics during cigarette smoking in young adults with problems of attention and emotion regulation.

Finally we will present standard procedures of dissemination and training. We are active promoting knowledge and awareness of neurodevelopmental disorders in the Orange County.

ALTERAZIONI FUNZIONALI COMUNI NEL BED NUCLEUS DELLA STRIA TEMINALE (BNST) DURANTE L' ASTINENZA DA ALCOHOL E ALTRI FARMACI D'ABUSO.

Pietro Paolo Sanna, Fulvia Berton, George F. Koob G.F., Walter Francesconi

The Scripps Research Institute, La Jolla, CA

Il bed nucleus della stria teminale (BNST), è un' importante regione del cervello coinvolto nella regolazione dei circuiti cerebrali che controllano lo stress e la ricompensa. La regione giusta-capsulare (gcBNST), situata nella parte anteriore del BNST, riceve una robusta proiezione glutammaterica eccitatoria dall' amigdala basolaterale, dall'area di transizione post-piriforme, dalla corteccа dell'insula oltre a fibre dopaminergiche dal sistema mesolimbico. Il gcBNST a sua volta invia una proiezione GABAergica inibitoria sia al nucleo centro-mediano dell'amygdala sia ad altre regioni del cervello. Nel nostro lavoro abbiamo osservato che in preparati *in vitro* (brain slice), la stimolazione elettrica, ad alta frequenza (stimolazione tetanica), delle fibre afferenti glutammatergiche induce un potenziamento a lungo termine dell' eccitabilita' intrinsica (LTP-IE) dei neuroni del gcBNST. In particolare, questa forma di plasticita' intrinseca è caratterizzata sia da un decremento della soglia di attivazione neuronale sia da una riduzione nella variabilita' della latenza della risposta neuronale. La capacita' di indurre tale LTP-IE era assente in animali con pregressa dipendenza a diverse sostanze di abuso, quali l'alcol, la cocaine e l'eroina. In animali con una storia di dipendenza all'alcol, si è potuto ripristinare la capacita' di indurre tale LTP-IE mediante trattamento con un' inibitore del fattore di rilascio della corticotropina (CRF), un mediatore delle risposte allo stress. L'importate ruolo del CRF in questa forma di plasticita' neuronale intrinseca viene confermato dal risultato che in animali normali la somministrazione intracerebrale ripetuta di CRF induce un' inibizione del LTP-IE simile a quello in animali con una storia di dipendenza all'alcol o altre droghe. In aggiunta, si è stato osservato che la i recettori dopaminergici tipo I sono necessari per l'induzione di questa forma di LTP-IE. L'insieme di questi risultati suggerisce che l'attivazione del sistema centrale della risposta allo stress (CRF) in concomitanza con le alterazioni della trasmissione dopaminergica durante il periodo di prolungata astinenza possono contribuire ad inibire i meccanismi d' induzione dell' LTP-IE nel gcBNST. La mancata induzione di LTP-IE nel gcBNST, in periodi di alta attivita' glutammatergica afferente, puo' determinare un ridotto feed-back inibitorio sull' amygdaa centrale contribuendo ai sintomi emotivi negativi durante l'astinenza.

Questi risultati suggeriscono il gcBNST come un nuovo target per la vulnerbita' all'abuso di alcohol ed altre droghe.

“La vera cosa importante nella scienza non è solo scoprire nuovi fatti,
ma piuttosto nuovi modi di pensarli”.

William Bragg, 1915
Premio Nobel per la Fisica

Assessorato alle Politiche Sociali

in collaborazione con

Questa pubblicazione contiene anche gli atti del 2° Congresso Nazionale a partecipazione internazionale "NEUROSCIENCE of ADDICTION - Neurobiologia, neuroimaging e aspetti educativi nelle dipendenze" tenutosi a Verona nei giorni 7/8/9 giugno 2010.

Federazione Nazionale
Collegi Infermieri

Pubblicazione realizzata con il contributo di autori appartenenti alle seguenti organizzazioni:

National Institute on Drug Abuse (NIDA), Bethesda, Maryland, USA
Ernest Gallo Clinic and Research Centre, University of California, San Francisco, USA
National Institute of Mental Health, Mood and Anxiety Disorders Program, Bethesda, USA
University of Queensland , Queensland Brain Institute, Australia
University of Queensland, Institute for Molecular Bioscience, Office of Public Policy and Ethics, Australia
University of Queensland, School of Population Health, Australia
University of Nottingham, Brain and Body Centre, UK.
United Nation Office on Drugs and Crime, Health and Human Development Branch, Wien, Austria
University of Heartfordshire, Department of Pharmacy, UK
Brown University, Center for Alcohol and Addiction Studies, , Providence, RI, USA
Sacker Institute, Weill Medical College of Cornell University, New York, USA
National University of Singapore Centre for Biomedical Ethics, Singapore
University of Bristol, Centre for Ethics in Medicine, Bristol, UK
University of Pennsylvania, School of Medicine, Department of Psychiatry, Philadelphia, USA
UCLA, Department of Psychology, Los Angeles, CA, USA
Iowa State University, Department of Psychology, USA
Stanford University
Brookhaven National Laboratory, Upton, NY
University of London, School of Law, Queen Mary, UK
Henry Wellcome L.I.N.E., Bristol, UK
Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza Consiglio dei Ministri
Università degli Studi di Sassari, Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università di Parma, Dipartimento di Genetica, Biologia dei Microrganismi, Antropologia, Evoluzione
Università degli Studi di Camerino, Dipartimento Scienze Farmacologiche e Medicina Sperimentale, Macerata
Università Cattolica del Sacro Cuore, Istituto di Medicina Interna, Roma
Università di Bologna, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
Università di Verona, Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione
Ospedale Civile Maggiore di Verona, Servizio di Neuroradiologia
Ospedale San Bonifacio, Div. Ginecologia e Ostetricia, ULSS 20 Verona
ASL Biella, Servizio Tossicodipendenze e Alcologia
Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona